

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA
E SAÚDE DA CRIANÇA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM MEDICINA/PEDIATRIA

KANAMA TUMBA

TENDÊNCIA TEMPORAL DAS HOSPITALIZAÇÕES POR BRONQUIOLITE
AGUDA EM LACTENTES MENORES DE 1 ANO NO BRASIL, 2008-2015

PORTO ALEGRE
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

KANAMA TUMBA

**TENDÊNCIA TEMPORAL DAS HOSPITALIZAÇÕES POR BRONQUIOLITE
AGUDA EM LACTENTES MENORES DE 1 ANO NO BRASIL, 2008-2015.**

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do grau de Mestre em
Medicina/Pediatria pelo Programa de Pós-
Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande
do Sul

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto

Porto Alegre

2017

Ficha Catalográfica

T925t Tumba, Kanama

Tendência temporal das hospitalizações por bronquiolite aguda em lactentes menores de 1 ano no Brasil, 2008-2015 / Kanama Tumba . – 2017.

43 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientadora: Profa. Dra. Leonardo Araújo Pinto.

Co-orientadora: Profa. Dra. Talitha Comaru.

1. hospitalizações. 2. bronquiolite aguda. 3. lactentes. 4. palivizumabe. 5. Brasil. I. Pinto, Leonardo Araújo. II. Comaru, Talitha. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

KANAMA TUMBA

**TENDÊNCIA TEMPORAL DAS HOSPITALIZAÇÕES POR BRONQUIOLITE
AGUDA EM LACTENTES MENORES DE 1 ANO NO BRASIL, 2008-2015**

Dissertação apresentada como requisito para
obtenção do grau de Mestre em
Medicina/Pediatria pelo Programa de Pós-
Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande
do Sul

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto

Aprovada em ----- de-----de -----

Prof.Dr. Manoel Antonio da Silva Ribeiro

Prof. Dra. Simone Sudbrack

Porto Alegre

2017

AGRADECIMENTOS

Ao SENHOR DEUS, a força e esperança da minha vida.

A CAPES, pela bolsa concedida no segundo ano durante o período do curso.

A Sua Excelência governadora da Província da Lunda Sul Angola, Cândida Maria Narciso pelo apoio.

A professora Dra. Clotilde Druck Garcia por seu apoio admirável e especial. Muito obrigada.

Ao professor Dr. Leonardo Araújo Pinto, por seu conhecimento, determinação e sua dedicação à pesquisa, são qualidades admiráveis que me inspiram. Muito obrigada .

À professora e co-orientadora Dra. Talitha Comaru, por seu empenho e dedicação.

À professora Dra. Rita Mattiello, por seu conhecimento e incentivos.

Aos professores do Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança, pelos ensinamentos.

A família Waldeno Lopes Pinto e família Rosania Luciano Antunes pelo amor e apoio.

Aos meus filhos e filhas, meus irmãos, irmãs pelo amor, carinho e apoio todos os dias.

Um agradecimento especial ao meu filho Filipe Ilunga pelo seu apoio admirável.

À secretária Carla Carmo de Melo Rothmann, pelo apoio e pela disponibilidade de sempre.

Aos meus colegas do mestrado e do grupo de pesquisa pelo apoio e carinho.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para meu crescimento profissional.

Muito obrigada!

RESUMO

Introdução: a bronquiolite aguda é uma das doenças respiratórias mais comuns da primeira infância e constitui o principal motivo de internação de crianças em unidades de emergência e internação pediátricas em países desenvolvidos, no período de inverno. Atualmente, apesar dos avanços na medicina, ainda não existe evidência de tratamento específico eficaz para bronquiolite aguda. Visando prevenir a doença, desde julho de 2013, o Ministério da Saúde do Brasil disponibilizou a imunização com palivizumabe para crianças de alto risco em todo o território brasileiro.

Objetivo: avaliar a tendência de hospitalização por bronquiolite aguda em lactentes menores de 1 ano de idade, antes e após a implementação do programa de imunização por palivizumabe no Brasil.

Métodos: análise retrospectiva dos dados de lactentes menores de 1 ano de idade, hospitalizados com diagnóstico de bronquiolite aguda entre 2008 e 2015 no Brasil, utilizando o banco de dados do Sistema Único de Saúde (DATASUS). Foram avaliadas as taxas de hospitalização nos períodos pré- (2008-2012) e pós-implementação (2014-2015) do programa de imunização por palivizumabe.

Resultados: entre janeiro de 2008 a dezembro 2015 foram registradas 263.654 internações por bronquiolite aguda em lactentes menores de 1 ano de idade, 60% representado por meninos. A incidência de hospitalização por bronquiolite aumentou 49,4% ao longo desse período (de 8,5 para 12,7 por 1000 habitantes por ano), com taxa de incidência média anual de 10,9 por 1000 hab/ano. Entre 2013 e 2014, a taxa de incidência de hospitalização por BA diminuiu 8% (de 12,5 para 11,5 por 1000 habitantes por ano). Porém, no segundo ano da implementação do programa, a taxa de internação aumentou novamente 10% (para 12,7 por 1000 habitantes por ano).

Conclusão: a bronquiolite aguda apresentou taxas de hospitalização crescente ao longo do período estudado. A incidência de hospitalizações apresentou um declínio um ano após implementação de palivizumabe e retornou a tendência crescente no segundo ano do programa.

Descritores: hospitalização, bronquiolite aguda, lactentes, palivizumabe.

ABSTRACT

Introduction: acute bronchiolitis is one of the most common respiratory diseases of early childhood. It is the main cause for hospitalization of children in developed countries during winter time. Currently, despite advances in medicine, there is still no evidence of specific and effective treatment for acute bronchiolitis. In order to prevent the disease, the Brazilian Ministry of Health, in July 2013, has made palivizumab available to high-risk children throughout Brazil.

Objective: to assess the trend of hospitalization for acute bronchiolitis in infants under 1 year of age, before and after the implementation of the palivizumab immunization program in Brazil.

Methods: retrospective analysis of data from infants under 1 year of age hospitalized with a diagnosis of acute bronchiolitis between 2008 and 2015 in Brazil, using a database of the Brazilian National Health System. The incidence of pre-implementation (2008-2012) and post-implementation (2014-2015) admissions was analyzed.

Results: between January 2008 and December 2015, 263,654 hospitalizations for bronchiolitis were registered in infants under 1 year of age, 60% represented by boys. The incidence of hospitalization for bronchiolitis increased 49,4% during this period (from 8.5 to 12.7 per 1000 inhabitants per year), with an annual incidence rate of 10.9 per 1000 inhabitants per year. Between 2013 and 2014, the incidence rate of hospitalization for acute bronchiolitis decreased 8% (from 12.5 to 11.5 per 1000 inhabitants per year). In the second year of the program, the hospitalization rate increased 10% again (from 11.5 to 12.7 per 1000 inhabitants' year).

Conclusion: the incidence of acute bronchiolitis showed an increasing trend. Hospitalizations declined one year after implementation of palivizumab and returned to increasing trend in the second year of the program.

Keys words: hospitalization, acute bronchiolitis, infants, palivizumab

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Incidência anual de hospitalizações por bronquiolite aguda por 1000 crianças, por ano, no Brasil (2008-2015)..... 37
- Figura 2.** Tendência anual de hospitalização por bronquiolite aguda em lactentes menores de um ano, por região do Brasil (2008-2015)..... 37
- Figura 3.** Número de hospitalizações por bronquiolite aguda em menores de um ano de idade, no Brasil, de 2008 até 2015. 38
- Figura 4.** Hospitalizações por doenças respiratórias no Brasil, por ano, em menores de 1 ano de idade, de 2008 a 2015..... 38
- Figura 5.** Todas as internações em menores de um ano de idade no Brasil, de 2008 a 2015..... 38
- Figura 6.** Distribuição mensal e anual das hospitalizações por bronquiolite aguda, em menores de um ano de idade, por região, do Brasil de 2008 até 2015. 39
-

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** - Número das hospitalizações por bronquiolite aguda em menores de um ano de idade no período de 2008 a 2015, no Brasil e em suas regiões administrativas. 36
- Tabela 2** - Número de internações por bronquiolite aguda, por doenças respiratórias e todas as internações, menores de um ano no Brasil entre 2008 e 2015.....36
-

LISTA DE ABREVIATURAS

AB	Acute bronchiolitis
BA	Bronquiolite aguda
BMH	Brazilian Ministry of Health
CID	Código internacional de doenças
DATASUS	Departamento de informática do Sistema Único de Saúde
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
VRS	Virus sincicial respiratório

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DE LITERATURA	12
3 OBJETIVOS	15
3.1 OBJETIVO GERAL	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4 HIPÓTESES	16
5 MÉTODOS	17
5.1 DELINEAMENTO E PROCEDIMENTOS	17
5.2 PARTICIPANTES.....	17
5.3 VARIÁVEIS DE ESTUDO	18
5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	18
6 CONCLUSÕES	19
7 REFERÊNCIAS	20
ANEXO - APROVAÇÃO DO COMISSÃO CIENTÍFICA	23
APÊNDICE	25
APÊNDICE 1 – ARTIGO ORIGINAL	26

1 INTRODUÇÃO

A bronquiolite aguda (BA) é uma enfermidade prevalente com impacto elevado na infância, com picos de incidência nos períodos de baixa temperatura e morbidade elevada em todo o mundo, além de um alto custo global de cuidados de saúde (1, 2). O agente etiológico mais frequente é o vírus sincicial respiratório (VSR). Outros patógenos incluem rinovírus, parainfluenza, influenza, metapneumovírus humano, adenovírus e bocavírus (3, 4).

Vários estudos relatam que lactentes com hospitalização prévia por bronquiolite aguda podem ter risco elevado de sibilância recorrente, eventualmente com sequela pulmonar como bronquiectasias (5-7). Além disso, crianças com morbidade pré-existente, como prematuras, displasia broncopulmonar, cardiopatia congênita, imunodeficiências ou síndrome de Down são mais predispostas a desenvolver infecções graves do trato respiratório inferior pelo vírus sincicial respiratório (8,9).

Estudos em países desenvolvidos evidenciaram um número crescente nas taxas de hospitalização por BA nas últimas duas décadas (10-12). O tratamento da BA consiste na aplicação de medidas de suporte, com suplementação de oxigênio e hidratação, já que não existe ainda um tratamento específico para a enfermidade. Em vista disto, o palivizumabe, um anticorpo monoclonal, foi desenvolvido para prevenir as formas graves das infecções respiratórias inferiores devido ao VSR em lactentes e crianças pequenas de alto risco (13,14). No Brasil, o programa de imunização com palivizumabe teve a regulamentação implementada pela portaria 522 de 2013. (15)

Não se conhece nenhum estudo realizado após a implementação gratuita da imunização passiva por palivizumabe no Brasil, em lactentes de alto risco. O objetivo do presente estudo é avaliar incidência de hospitalizações por bronquiolite aguda antes e após a introdução do programa de imunização com palivizumabe, em lactentes brasileiros menores de um ano de idade.

2 REVISÃO DE LITERATURA

As infecções do trato respiratório inferior são doenças comuns que afetam a maioria das crianças nos primeiros cinco anos de vida, sendo importante causa de morbidade e mortalidade na população pediátrica em países desenvolvidos (16). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), cerca de 3,9 milhões de crianças menores de cinco anos morrem anualmente por infecção respiratória das vias aéreas inferiores. Além disso, essas doenças geram custos elevados aos cuidados da saúde (1). A pneumonia e a bronquiolite aguda (BA) são as mais prevalentes e constituem problemas relevantes de saúde pública devido a sua morbidade elevada em todo o mundo.

A BA apresenta caráter sazonal e é o principal motivo de internação de crianças em unidades de emergência e internação pediátrica em países desenvolvidos, especialmente em período de inverno (16). É definida como o primeiro episódio de doença inflamatória dos bronquíolos caracterizada por sibilância, hiperexpansão pulmonar e hipóxia (17). Afeta a maioria das crianças nos primeiros anos de vida, com pico entre três e seis meses de idade (1). O diagnóstico deve ser realizado essencialmente pelos critérios clínicos, sendo os exames complementares dispensáveis na maior parte dos casos.

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o agente etiológico principal de BA em lactentes e em crianças pequenas em todo o mundo, especialmente naqueles com idade inferior a 1 ano. Estima-se que anualmente 33,8 milhões de novos episódios de doenças do trato respiratório inferior associados ao VSR ocorram no mundo em crianças menores de cinco anos, com pelo menos 3,4 milhões de episódios representando as infecções respiratórias inferiores graves por VSR, necessitando de internação hospitalar (19). Embora o VSR seja o patógeno mais associado com quadro severo de BA, outros agentes etiológicos virais podem ser responsáveis pelo desenvolvimento de BA, como rinovírus humano, bocavírus, parainfluenza, adenovírus e metapneumovírus (3,4).

Estudos relatam que a infecção por VSR apresenta uma distribuição variável. No hemisfério sul e em climas temperados, o VSR mostra um padrão claro de incidência sazonal, ocorrendo principalmente durante o inverno. Nas regiões tropicais e equatoriais, no entanto, a sazonalidade é menos acentuada (20-22). Na América Latina, as infecções respiratórias

continuam sendo a segunda principal causa de morte em crianças menores de 5 anos, tendo VSR como agente causador em 70% dessas infecções (22). Já no Brasil, os estudos em alguns estados relataram que o VSR foi encontrado em 64 % a 67% dos lactentes hospitalizados por bronquiolite aguda (23, 24).

Estudos demonstram que lactentes com fatores de risco como prematuridade, doença pulmonar crônica, doenças cardíacas congênitas, síndrome de Down, doenças neuromusculares e imunidade celular deficiente têm predisposição maior para desenvolver doença grave por VSR (8,9). Por outro lado, Sanchez-Luna et al mostraram que 98,3% das hospitalizações por bronquiolite devido ao VSR foram de crianças que não apresentavam fatores de risco, porém a taxa de mortalidade intra-hospitalar devido à bronquiolite por VSR em crianças com fatores de risco foi 18,8 vezes maior (25). A internação prévia por bronquiolite por VSR é um fator de risco para sibilância recorrente, eventualmente com risco de seqüela pulmonar (5,6).

Nas últimas duas décadas, observou-se um aumento nas hospitalizações por bronquiolite aguda. Leader et al. relataram que a taxa de incidência de hospitalização por BA em crianças menores de 2 anos havia aumentado no período de 1998 a 2000, nos Estados Unidos de América. Aproximadamente 40% das crianças nessa faixa etária desenvolvem a BA, o que representa cerca de 130.000 hospitalizações por ano e constitui um custo relevante para Saúde Pública (10). Um estudo realizado na Inglaterra mostrou um aumento constante das taxas de internações por BA em lactentes menores de um ano de idade no período de 1979 a 2011(12). Dados semelhantes foram observados no Canadá, considerando as últimas duas décadas, de 1980-2000 (11). No Brasil, os estudos em algumas regiões do país demonstram que os dados de hospitalização por bronquiolite aguda são semelhantes aos relatos mundiais (23,26).

Apesar dos avanços alcançados na medicina, nenhuma vacina está atualmente disponível para proteger a população infantil geral do VSR. Por esse motivo, a imunização passiva por palivizumabe, tem sido indicada para prevenir as doenças respiratórias graves das vias aéreas inferiores por VSR, pelo menos na população pediátrica de alto risco como prematuras, displasia broncopulmonar, cardiopatia congênita, imunodeficiências ou síndrome de Down. Esse anticorpo monoclonal, que se liga a proteína de fusão do VSR, neutraliza o vírus e inibe a replicação viral. A dose de administração de palivizumabe é 15 mg/kg de peso corporal, via intramuscular, sendo recomendado um máximo de cinco doses mensais consecutivas por ano, durante o período de maior incidência de VSR. Foi demonstrado o uso de palivizumabe reduz a frequência de hospitalização devido à infecção do trato respiratório inferior por VSR (13, 14, 27). Além disso, foi observado também que recém-nascidos

prematturos saudáveis com idade gestacional de 33 a 35 semanas, sem outros fatores de risco, receberam palivizumabe apresentaram uma redução de sibilância durante o primeiro ano de vida (7).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a tendência na incidência de hospitalizações por bronquiolite aguda em crianças brasileiras menores de um ano, no período de 2008-2015.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Avaliar as taxas de hospitalização por bronquiolite aguda em crianças menores de um ano antes e após a introdução do programa de imunização com palivizumabe no Brasil.
 2. Avaliar as diferenças nas taxas de hospitalização por BA entre as cinco regiões administrativas do Brasil.
 3. Avaliar as diferenças de sazonalidade da hospitalização por BA entre as cinco diferentes regiões do Brasil.
-

4 HIPÓTESES

A hipótese principal da pesquisa é de que exista uma tendência crescente nas taxas de hospitalização por bronquiolite aguda no Brasil.

Pode existir uma importante diferença entre as taxas de hospitalização por BA comparando as cinco regiões do Brasil.

Além disso, é possível que introdução gratuita da imunização com palivizumabe reduza a incidência de hospitalizações por BA em lactentes brasileiros menores de 1 ano.

5 MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO E PROCEDIMENTOS

Este é um estudo ecológico baseado em uma análise retrospectiva de dados do departamento de informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS). As informações foram obtidas no endereço eletrônico: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php/> por meio do acesso a seção “Informação em Saúde”. Em se tratando de uma plataforma de acesso aberto, foi possível acessar informações sobre o número absoluto de internações no sistema público de acordo com a Classificação Internacional de Doenças versão 10, caracterizada pelo diagnóstico principal na admissão do paciente ao hospital, verificada na seção “Morbidade Hospitalar”. Foi avaliado o número absoluto de internações hospitalares por bronquiolite aguda no Brasil (CID-J21) em crianças com menores de um ano de idade, no período entre janeiro de 2008 a dezembro de 2015. Com base nesses resultados as incidências de hospitalização por bronquiolite aguda foram calculadas, dividindo-se o número de internações de crianças menores de 1 ano pela população anual na mesma faixa etária, estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no período estudado e multiplicando-se o resultado por 1000. Além disso, foram coletados os dados de hospitalização por doenças não respiratórias e as taxas de hospitalização por doenças respiratórias, para efeito de comparação.

5.2 PARTICIPANTES

A população do estudo é formada por crianças menores de 1 ano de idade internadas por bronquiolite aguda pelo Sistema Único da Saúde em todo o Brasil no período entre janeiro de 2008 a dezembro 2015.

5.3 VARIÁVEIS DE ESTUDO

As variáveis categóricas utilizadas foram sexo e regiões administrativas. A faixa etária também foi incluída como variável categórica (0 - 1ano: Sim/Não) como critério de inclusão. As variáveis numéricas foram número de hospitalizações por BA, por doenças respiratórias e por doenças não respiratórias.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram descritas em frequência absoluta e relativa. Foi avaliada a tendência na incidência de hospitalização por bronquiolite aguda durante todo o período do estudo, antes e após implementação de palivizumabe em crianças menores de um ano no Brasil. Por fim, foram comparados os dados pré e pós a implantação da imunização com palivizumabe.

6 CONCLUSÕES

1. A bronquiolite aguda apresentou taxas de hospitalização crescente ao longo do período estudado.
 2. A incidência de hospitalizações por bronquiolite aguda apresentou um declínio no ano seguinte ao da implementação de palivizumabe e retornou a tendência crescente no segundo ano do programa.
 3. As taxas de incidência parecem ser mais elevadas nas regiões Sul de Sudeste do Brasil.
 4. A sazonalidade das hospitalizações por bronquiolite aguda apresenta padrões diferentes entre as cinco regiões do país.
-

7 REFERÊNCIAS

1. Influenza. Battle against Respiratory Viruses (BRaVe) initiative [Internet]. Available from: http://www.who.int/influenza/patient_care/clinical/brave/en/.
 2. Diez-Domingo J, Perez-Yarza EG, Melero JA, Sanchez-Luna M, Aguilar MD, Blasco AJ, et al. Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis*. 2014;14:544.
 3. Calvo C, Pozo F, Garcia-Garcia ML, Sanchez M, Lopez-Valero M, Perez-Brena P, et al. Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study. *Acta Paediatr*. 2010;99:883-7.
 4. Miron D, Srugo I, Kra-Oz Z, Keness Y, Wolf D, Amirav I, et al. Sole pathogen in acute bronchiolitis: is there a role for other organisms apart from respiratory syncytial virus? *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:e7-e10.
 5. Fjaerli HO, Farstad T, Rod G, Ufert GK, Gulbrandsen P, Nakstad B. Acute bronchiolitis in infancy as risk factor for wheezing and reduced pulmonary function by seven years in Akershus County, Norway. *BMC Pediatr*. 2005;5:31.
 6. Regnier SA, Huels J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:820-6.
 7. Blanken MO, Rovers MM, Molenaar JM, Winkler-Seinstra PL, Meijer A, Kimpen JL, et al. Respiratory syncytial virus and recurrent wheeze in healthy preterm infants. *N Engl J Med*. 2013;368:1791-9.
 8. Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:144-54.
 9. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e89186.
 10. Leader S, Kohlhasse K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2003;143:S127-32.
 11. Langley JM, LeBlanc JC, Smith B, Wang EE. Increasing incidence of hospitalization for bronchiolitis among Canadian children, 1980-2000. *J Infect Dis*. 2003;188:1764-7.
 12. Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child*. 2016;101:140-6.
-

Referências

13. 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*. 1998;102:531-7.
 14. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;CD006602.
 15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 522 de 13 de maio de 2013. Aprova o protocolo de uso do Palivizumabe. [Internet]. 2013 [cited 05/06/2017]. Available from: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html.
 16. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:74-98.
 17. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics*. 2008;122:58-64.
 18. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:311-7.
 19. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545-55.
 20. T. M. Reunión de Consenso: Infecciones - Vírus sincicial Respiratorio en America Latina. *NeoReviews*. 2006;1:1-11.
 21. Pineros JG, Baquero H, Bastidas J, Garcia J, Ovalle O, Patino CM, et al. Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89:544-8.
 22. Ochoa Sangrador C, González de Dios J. Consensus conference on acute bronchiolitis (I): methodology and recommendations. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:221.e1-.e33.
 23. Salomao Junior JB, Gardinassi LG, Simas PV, Bittar CO, Souza FP, Rahal P, et al. Human respiratory syncytial virus in children hospitalized for acute lower respiratory infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:219-24.
 24. Sudbrack S, Ponzi D, Massuco L, Coral C, Stein RT e Pitrez PMC. Prevalence of respiratory virus in infants with acute bronchiolitis and recurrent wheezing in an emergency room in South Brazil. *Scientia Medica*. 2007;17:124-9.
 25. Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez-Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:693-8.
-

Referências

26. Stralioatto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha ML, Nestor SM. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35:283-91.
 27. Ambrose CS, Chen X, Kumar VR. A population-weighted, condition-adjusted estimate of palivizumab efficacy in preventing RSV-related hospitalizations among US high-risk children. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2785-8.
-

ANEXO

ANEXO - APROVAÇÃO DO COMISSÃO CIENTÍFICA

Esta mensagem foi emitida automaticamente pelo SIPESQ - Sistema de Pesquisas da PUC

Prezado(a) Coordenador(a) de Projeto de Pesquisa,
A Comissão Científica da(o) INSTITUTO DE PESQUISAS BIOMEDICAS considerou que o projeto **6765 - TENDÊNCIA TEMPORAL NAS TAXAS DE HOSPITALIZAÇÃO POR BRONQUIOLITE AGUDA EM LACTENTES MENORES DE 1 ANO NO BRASIL** atende aos requisitos por ela definidos.
Desta forma, o projeto passa a constar nos dados oficiais relativos à pesquisa da Universidade, e caso necessário, já pode ser encaminhado para análise da Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) ou Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).
Atenciosamente,

Pró-Reitoria de Pesquisa, Inovação e Desenvolvimento

OBS: ESTE ESTUDO NÃO REQUER APROVAÇÃO DO CEP, POIS NÃO AVALIOU DADOS DE PACIENTES INDIVIDUALMENTE, SOMENTE OS NÚMEROS DISPONÍVEIS EM PLATAFORMAS DE DADOS ABERTAS.

APÊNDICE

APÊNDICE - ARTIGO ORIGINAL**Tendência temporal das hospitalizações por bronquiolite aguda em lactentes menores de um ano no Brasil, 2008 - 2015.**

Trends in the hospitalizations for acute bronchiolitis in Brazil from infants under one year of age, 2008 - 2015

AUTORES:

KANAMA TUMBA

THALITA COMARU

LEONARDO A. PINTO

RESUMO

Introdução: a bronquiolite aguda é uma das doenças respiratórias mais comuns da primeira infância e constitui o principal motivo de internação de crianças em unidades de emergência e internação pediátricas em países desenvolvidos, no período de inverno. Atualmente, apesar dos avanços na medicina, ainda não existe evidência de tratamento específico eficaz para bronquiolite aguda. Visando prevenir a doença, desde julho de 2013, o Ministério da Saúde do Brasil, disponibilizou a imunização palivizumabe para crianças de alto risco em todo o território brasileiro.

Objetivo: avaliar a tendência de hospitalização por bronquiolite aguda em lactentes menores de um ano de idade, antes e após a implementação do programa de imunização por palivizumabe no Brasil.

Métodos: análise retrospectiva dos dados de lactentes menores de 1 ano de idade, hospitalizados com diagnóstico de bronquiolite aguda entre 2008 e 2015 no Brasil, utilizando o banco de dados do Sistema Único de Saúde. Foram avaliadas as taxas de hospitalização nos períodos pré- (2008-2012) e pós-implementação (2014-2015) do programa de imunização por palivizumabe.

Resultados: entre janeiro de 2008 a dezembro 2015 foram registradas 263.654 internações por bronquiolite aguda em lactentes menores de 1 ano de idade, 60% representado por meninos. A incidência de hospitalização por bronquiolite aumentou 49% ao longo desse período (de 8,5 para 12,7 por 1000 habitantes/ano), com taxa de incidência média anual de 10,9 por 1000 habitantes/ano. Entre 2013 e 2014, a taxa de incidência de hospitalização por BA diminuiu (8%) (de 12,5 para 11,5 por 1000 habitantes/ano). Porém, no segundo ano do programa, a taxa de internação aumentou 10% (para 12,7 por 1000 habitantes/ano).

Conclusão: A bronquiolite aguda apresentou taxas de hospitalização crescentes ao longo do período estudado. A incidência de hospitalizações por bronquiolite aguda apresentou um declínio no ano seguinte a implementação do palivizumabe e retornou a tendência crescente no segundo ano do programa.

Descritores: hospitalização, bronquiolite aguda, lactentes, palivizumabe.

ABSTRACT

Introduction: acute bronchiolitis is one of the most common respiratory diseases of early childhood. It is the main cause for hospitalization of children in developed countries during winter time. Currently, despite advances in medicine, there is still no evidence of specific and effective treatment for acute bronchiolitis. In order to prevent the disease, the Brazilian Ministry of Health, in July 2013, has made palivizumab available to high-risk children throughout Brazil.

Objective: to assess the trend of hospitalization for acute viral bronchiolitis in infants under 1 year of age, before and after the implementation of the palivizumab immunization program in Brazil.

Methods: retrospective analysis of data from infants under 1 year of age hospitalized with a diagnosis of acute bronchiolitis between 2008 and 2015 in Brazil, using a database of the Brazilian National Health System. The incidence of pre-implementation (2008-2012) and post-implementation (2014-2015) admissions was analyzed.

Results: between January 2008 and December 2015, 263,654 hospitalizations for bronchiolitis were registered in infants under 1 year of age, 60% represented by boys. The incidence of hospitalization for acute bronchiolitis increased 49% during this period (from 8.5 to 12.7 per 1000 inhabitants per year), with an annual incidence rate of 10.9 per 1000 inhabitants per year. Between 2013 and 2014, the incidence rate of hospitalization for acute bronchiolitis decreased 8% (from 12.5 to 11.5 per 1000 inhabitants per year). In the second year of the program, the hospitalization rate increased 10% (from 11.5 to 12.7 per 1000 inhabitants per year).

Conclusion: the incidence of acute bronchiolitis showed an increasing trend hospitalizations declined one year after implementation of palivizumab and returned to increasing trend in the second year of the program.

Keys words: hospitalization, acute bronchiolitis, infants, palivizumab.

INTRODUÇÃO

A bronquiolite aguda é a principal causa de internação em unidades de emergência pediátricas e em consultas ambulatoriais no mundo inteiro. Geralmente apresenta pico de incidência entre os 2-6 meses de idade (1, 2), sendo o vírus sincicial respiratório (VSR) o agente etiológico responsável da doença do trato respiratório na maioria dos casos, especialmente em períodos de inverno (3-5).

Estudos demonstram que lactentes com fatores de risco como prematuridade, doenças pulmonares crônicas, doenças congênitas cardíacas com instabilidade hemodinâmica, síndrome de Down ou doenças neuromusculares tem predisposição maior para desenvolver doença grave por VRS (6, 7). O estudo de Sanchez-Luna et al mostrou que a mortalidade intra-hospitalar devido bronquiolite aguda por VSR em crianças com fatores de risco pré-estabelecidos foi 18,8 vezes maior (8).

Nos últimos anos, observou-se um aumento crescente nas hospitalizações por bronquiolite aguda (5, 8, 9). No Brasil, os dados de hospitalização por BA são semelhantes aos relatos mundiais (10, 11). Por outro lado, o manejo terapêutico específico da infecção respiratória por VSR ainda permanece um desafio. A imunização passiva por palivizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado desenvolvido para prevenir as infecções respiratórias por VSR para as crianças com alto risco, foi iniciada nos Estados Unidos de América em 1998 e mostrou uma redução significativa na taxa de internações por VSR (12-14). No Brasil, o Ministério de Saúde disponibilizou, através de portaria 522 de maio de 2013, a imunização por palivizumabe para crianças de alto risco em todo o território nacional: crianças com menos de um ano de idade que nasceram prematuros com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas e crianças com até dois anos de idade com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica.(15)

Em que pese nosso conhecimento, não localizamos estudo sobre avaliação na incidência de hospitalização por bronquiolite aguda em lactentes antes e após introdução da disponibilização gratuita de palivizumabe pelo Ministério da Saúde. Assim, o objetivo do presente estudo é avaliar a tendência temporal na incidência de hospitalização por BA em crianças menores de um ano no período compreendido entre 2008-2015 e comparar os períodos pré e pós-implementação do programa de imunização por palivizumabe o no Brasil.

MÉTODOS

Delineamento

Trata-se de um estudo ecológico baseado em uma análise retrospectiva de dados do departamento de informática do Sistema Único de Saúde. As informações foram obtidas no endereço eletrônico: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php>, por meio do acesso a seção “Informação em Saúde”. Em se tratando de uma plataforma de acesso aberto, foi possível acessar informações sobre o número absoluto de internações no sistema público de saúde, conforme a Classificação Internacional de Doenças (CID) versão 10, caracterizada pelo diagnóstico principal na admissão do paciente ao hospital, verificada na seção “Morbidade Hospitalar”. Foi avaliado o número absoluto de internações hospitalares por bronquiolite aguda no Brasil (CID J21) em crianças com menos de um ano de idade, no período entre janeiro de 2008 a dezembro de 2015.

Análise dos dados

As variáveis foram descritas em frequência absoluta e relativa. Com base nesses resultados, as incidências de hospitalização por bronquiolite aguda foram calculadas dividindo-se o número de internações de crianças menores de um ano pela população anual na mesma faixa etária, estimada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) no período estudado e multiplicando-se o resultado por 1000. Foi avaliada a tendência na incidência de hospitalização por bronquiolite aguda durante todo o período do estudo, antes e após implementação de palivizumabe em crianças menores de um ano no Brasil. Por fim, foram comparados os dados pré e pós a implantação da imunização com palivizumabe.

Submissão ao CEP e comissão científica

O estudo passou por aprovação pela comissão científica da instituição. Considerando que o DATASUS é uma plataforma de dados de acesso aberto e que não possui dados pessoais dos pacientes, esse estudo não necessitou aprovação de comitê de ética institucional.

RESULTADOS

Entre janeiro 2008 a dezembro 2015 foram registradas 4.536.266 internações no Brasil, das quais 263.654 foram hospitalizações por BA em lactentes menores de um ano de idade, sendo 60% dos casos do sexo masculino (tabela1).

As internações por BA aumentaram anualmente e corresponderam a 18,2% das admissões por doenças respiratórias nessa faixa etária, no período analisado (tabela 2). Verificou-se que as taxas de hospitalização por BA aumentaram 49%, de forma gradual, passando de 8,5 por 1000 habitantes por ano (hab/ano) em 2008 para 12,7 por 1000 hab/ano em 2015 (figura 1). Ainda que o número de internações por BA tenham aumentado em todas cinco regiões administrativas do território brasileiro, os casos ficam mais concentrados na região sudeste onde houve uma proporção anual de casos de 46,6%, seguida da região Sul com 20,4% (tabela 1 e figura 2).

A tendência das internações por BA nesse período manteve o comportamento crescente, exceto em 2014, o ano seguinte à implementação de imunização passiva por palivizumabe, quando se observou queda de admissões de 12,5 por 1000 hab/ ano para 11,5 por 1000 hab /ano, (diminuição de 8%) entre lactentes menores de um ano em todo o Brasil. No entanto, em 2015, no segundo ano do programa, observou-se que a taxa de hospitalização por BA voltou ao patamar de 12,7 por 1000 hab por ano, (aumento de 10%), como apresentado nas figuras 1 e 3, embora as internações por doenças respiratórias não apresentassem oscilação evidente (figura 4). A taxa de incidência média anual em todo o período foi de 10,9 por 1000 hab/ano. Em relação a todas as internações em menores de um ano no Brasil, essas se mantiveram estáveis com tendência de declínio no período estudado, com exceção em 2014, quando foi visto variações de aumento e de diminuição semelhante ao comportamento de BA (figura 5).

Também se observou uma variabilidade sazonal em relação ao início do período de hospitalizações por BA nas diferentes regiões do Brasil (figura 6). Nas regiões norte e nordeste havia marcada variação anual, iniciando entre os meses de janeiro e fevereiro, com picos de internação entre abril e maio em alguns anos, enquanto, em outros anos, esse comportamento não mostrou a mesma tendência. Na região centro-oeste, observou-se um início abrupto a partir do mês de fevereiro, com picos de internação nos meses de março ou junho, conforme o ano. Por sua vez, a região sudeste apresentou uma variação anual evidente, com grande número de casos a partir de março e abril, com picos de internação evidentemente marcados no mês de maio. Na região sul, os casos de BA iniciaram mais tardiamente, no mês de março ou abril, com picos de internação entre os meses de julho e agosto. No Brasil, em geral os casos de BA iniciam em fevereiro, com pico de admissões entre abril e julho como mostra a figura 7.

DISCUSÃO

Em que pese nosso conhecimento, este estudo é o primeiro a avaliar as tendências temporais nas hospitalizações por BA, utilizando os dados de todo território nacional, antes e após a introdução do programa de imunização com palivizumabe. Os resultados mostram um aumento gradual na incidência de hospitalização por BA em todas as regiões do Brasil, ao longo de oito anos, de forma semelhante aos estudos realizados em países industrializados, onde o sistema de saúde é mais desenvolvido.

Na Inglaterra, Green et al. mostraram que as taxas de admissões hospitalares de lactentes menores de um ano de idade, por BA, aumentaram constantemente nas últimas décadas (1979-2011) (17). Leader et al. nos EUA, também mostram aumento na taxa de hospitalização por BA na primeira década de 2000 (9). O estudo de Langley et al. relatou o aumento na incidência de hospitalizações por BA em crianças canadenses, no período de 1980-2000 (18). Sanchez-Luna et al., usando dados nacionalmente representativos, relataram que não houve redução na incidência de hospitalização por BA por VSR em lactentes menores de um ano de idade, ao longo de período de nove anos na Espanha (8).

O aumento da incidência nas hospitalizações por bronquiolite aguda pode ser multifatorial, incluindo o aumento nas taxas de cesareanas e prematuridade. Alguns autores associaram a taxa elevada dos prematuros à realização de cesarianas (19, 20). Esses bebês nascidos prematuramente, que na maioria das vezes necessitam apenas de cuidados de suporte,

apresentam maior risco de surgimento de problemas respiratórios no período neonatal devido ao desenvolvimento incompleto da função pulmonar, necessitando, muitas vezes, serem submetidos à terapia com oxigênio. Além disso, essas crianças nascidas prematuras tem predisposição a desenvolver infecções virais mais graves do trato respiratório inferior por VSR, com necessidade de hospitalização. Isso poderia explicar o aumento da taxa de hospitalização por BA durante o primeiro ano de vida entre os lactentes nascidos prematuros.

Uma estimativa global apontou para 135 milhões nascimentos em 2010, porém, 15 milhões dos bebês tinham nascido prematuramente, representando uma taxa de 11% de nascimentos prematuros. O Brasil está entre os 10 países com uma taxa de prematuridade acima de 10% (21). Silveira et al. mostraram que, na cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, houve um aumento significativo nos partos prematuros, representando 14,7% de todos os nascimentos, em 2004 (22). O Ministério de Saúde, através do Sistema de Informação de Saúde, mostrou a tendência de crescimento de 1,9 vezes nos partos prematuros, variando de 5% em 2005 para 11,8% em 2012 (23).

Em relação ao número de cesarianas, o Brasil, juntamente com a China, tem mantido a taxa superior a 15%, acima da recomendação da Organização Mundial da Saúde (21). Dados recentes do sistema de informação de saúde do Ministério de Saúde mostraram aumento importante da taxa de cesarianas nos últimos 10 anos (23). Silveira et al., em 2004, mostraam que houve um aumento significativo de cesarianas, representando 45% de todos os partos no Brasil (22). Segundo dados da Agencia Nacional de Saúde Suplementar (ANS), em 2015, foram realizados 569.118 partos em todo o país. Desse total de nascimentos realizados, comparando com o ano de 2014, houve queda de 1% na taxa de cesarianas realizadas pelos planos de saúde (24).

Considera-se que esses dois fatores, cesariana e prematuridade, junto com a aglomeração do sistema de urbanização do Brasil, podem ter contribuído para o aumento da incidência de hospitalização por BA nos últimos anos.

Em nosso estudo, foi observado que a região sudeste apresentou a maior proporção de hospitalização, provavelmente devido à alta densidade populacional quando comparada com outras regiões administrativas. Ademais, nosso estudo demonstrou que no Brasil existe uma distribuição de hospitalizações por bronquiolite aguda diferente em cada região. Conforme a figura 6 e 7, as internações ocorreram durante todo o ano, com períodos de pico diferentes em cada território dependendo do período de início da variação sazonal. Esse resultado é consistente com dados apresentados pelo serviço da vigilância para reforçar a importância dos

estudos epidemiológicos das infecções por VSR e o programa de imunização passiva em grupo de alto risco. Além disso, esse resultado também é semelhante ao estudo realizado por Freitas et al. que mostrou a sazonalidade de infecção respiratória por VSR nas cinco regiões administrativa do Brasil (25). As taxas mais altas na região sul, em comparação com a região nordeste, que tem uma população superior a região sul, demonstram o possível papel relevante de fatores como o clima e comportamento dele advindo, especialmente o confinamento associado ao clima mais frio.

O presente estudo observou um declínio de 8% (de 12,5 para 11,5 hab/ano) na taxa de hospitalização por BA entre os lactentes brasileiros após um ano da implementação do programa de imunização passiva de palivizumabe (2013-2014). É possível considerar que o aumento da acessibilidade da cobertura em nível nacional tenha contribuído a esse declínio observado. Ensaio clínicos já publicados mostraram melhor resultado com uso de palivizumabe na redução de taxa de internações em lactentes de alto risco por doença grave do trato respiratório inferior por VSR (12,13). Feltes et al. haviam demonstrado pela primeira vez, em 1998, que o uso de palivizumabe reduzia o risco de internação em lactentes de alto risco a desenvolver a doença respiratória grave por VSR (26). Haseguwa et al., entre 2000 - 2009, mostraram um declínio significativo na incidência de internações por BA devido VSR em crianças prematuras que receberam palivizumabe (27). O estudo de Doucette et al., usando dados nacionalmente representativos dos Estados Unidos da América, relatou que houve uma redução na incidência de hospitalização por BA devido ao VSR entre os lactentes com doença pulmonar crônica ao longo de período de quinze anos (1997-2012) (28).

No Brasil, em 2007, São Paulo foi o primeiro estado a ter autorizado, o uso de palivizumabe durante o período de sazonalidade do VSR. Em 2012, o Ministério de Saúde autorizou a incorporação do palivizumabe em todo o território brasileiro, para as crianças com idade inferior a um ano (até 11 meses e 29 dias) nascidas prematuras com idade gestacional de até 28 semanas e 6 dias, e crianças com idade inferior a dois anos (até um ano, 11 meses e 29 dias) com displasia pulmonar ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada (15, 16).

Esse estudo observou que no segundo ano de introdução do palivizumabe, a taxa de hospitalização por bronquiolite voltou a crescer em cerca de 10 % (de 11,5 por 1000 para 12,7 por 1000 hab/ano). Há algumas razões plausíveis para explicar essa tendência sobre as taxas de admissão: a revisão das diretrizes do Ministério da Saúde em fevereiro 2015, para um reajuste dos períodos de provisão de imunobiológicos nas diferentes regiões do país, a provável

existência de outro subgrupo de agentes patológicos, fora do VRS e o nível sérico baixo de concentração de palivizumabe (14, 29).

Nosso estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, trata-se de uma análise retrospectiva, baseada em uma plataforma de dados de acesso livre, para estimar resultados em serviços de saúde, cuja confiabilidade depende do diagnóstico correto e da inserção adequada dos dados pelos médicos assistentes na admissão dos casos. Segundo, nessa plataforma de dados é impossível acessar os prontuários dos pacientes. Terceiro, os dados no DATASUS são agrupados em faixas etárias, não sendo possível formar subgrupos de 1 mês a 6 meses e ou de 6 meses a 12 meses, que poderiam dar maior detalhamento aos dados levantados. Considerando as limitações citadas é difícil, no momento, precisar as razões para a oscilação apresentada nas taxas de hospitalização por BA após a implementação do programa de imunização por palivizumabe.

Por fim, podemos concluir que a BA apresentou taxas de hospitalização crescente ao longo do período estudado. A incidência de hospitalizações de BA apresentou um declínio um ano após implementação de palivizumabe e retornou a tendência crescente no segundo ano do programa. Além disso, as diversas regiões do Brasil apresentam diferentes padrões de sazonalidade para BA.

Tabela 1 – Número das hospitalizações por bronquiolite aguda em menores de um ano de idade no período de 2008 a 2015, no Brasil e em suas regiões administrativas.

	Número de Pacientes	%
Região		
Norte	24.290	9,2
Nordeste	45.264	17,2
Sudeste	123.234	46,6
Sul	53.976	20,4
Centro este	16.798	6,5
Total	263.654	100

Tabela 2 - Número de internações por bronquiolite aguda, por doenças respiratórias e todas as internações, menores de um ano no Brasil entre 2008 e 2015.

Ano	Nº de internações por BA (%)	Nº de internações por doenças respiratórias (%)	Nº total de internações
2008	27.245 (13,9)	195.036 (34,8)	560.386
2009	29.608 (14,0)	210.761 (36,2)	581.804
2010	29.274 (15,6)	187.189 (32,8)	569.122
2011	34.900 (18,8)	184.972 (32,8)	562.229
2012	35.431 (20,2)	175.375 (31,3)	560.143
2013	37.053 (21,1)	174.912 (30,8)	566.278
2014	33.559 (21,1)	158.599 (28,2)	562.351
2015	36.584 (23,5)	155.970 (27,1)	573.902
Total	263.654 (18,2)	1.442.814 (31,8)	4.536.215

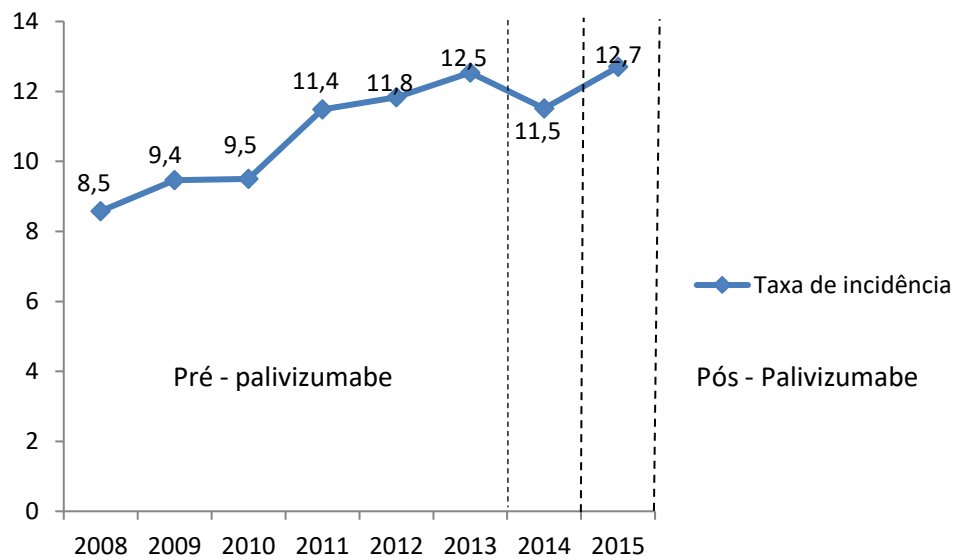


Figura 1. Incidência anual de hospitalizações por bronquiolite aguda por 1000 crianças, por ano, no Brasil (2008-2015).

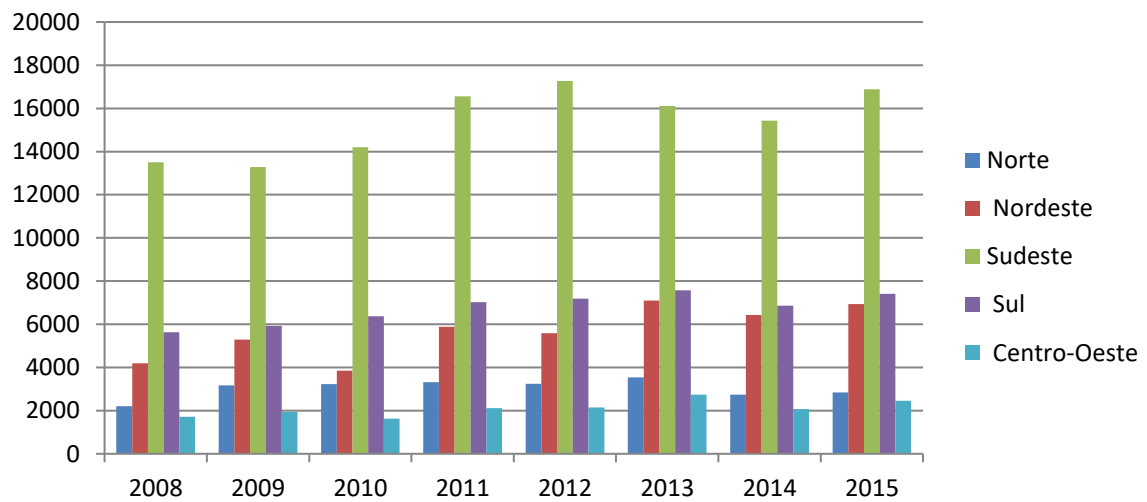


Figura 2. Tendência anual de hospitalização por bronquiolite aguda em lactentes menores de um ano, por região do Brasil (2008-2015).

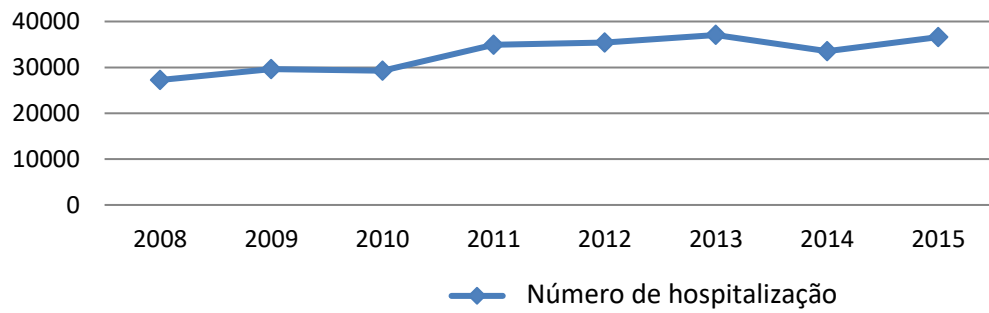


Figura 3. Número de hospitalizações por bronquiolite aguda em menores de um ano de idade, no Brasil, de 2008 até 2015.

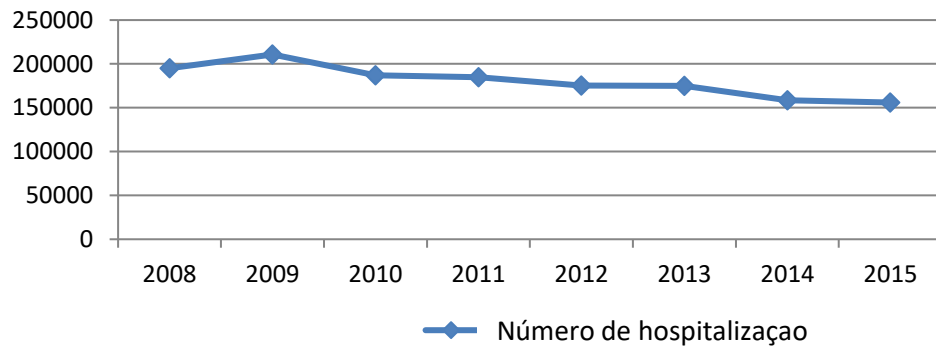


Figura 4. Hospitalizações por doenças respiratórias no Brasil, por ano, em menores de 1 ano de idade, de 2008 a 2015.

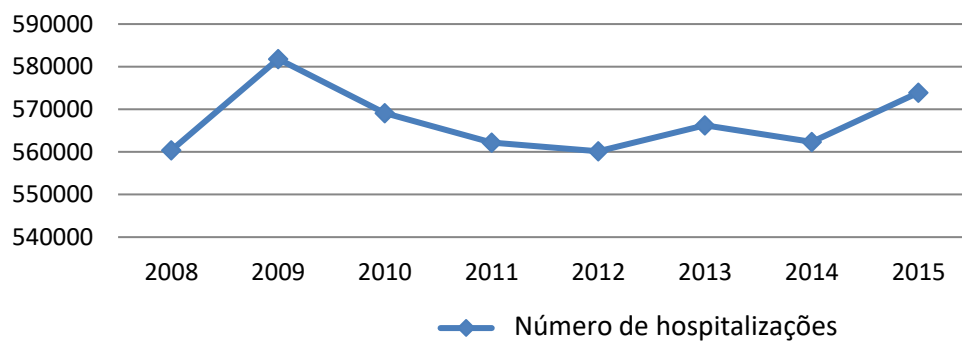


Figura 5. Todas as internações em menores de um ano de idade no Brasil, de 2008 a 2015.

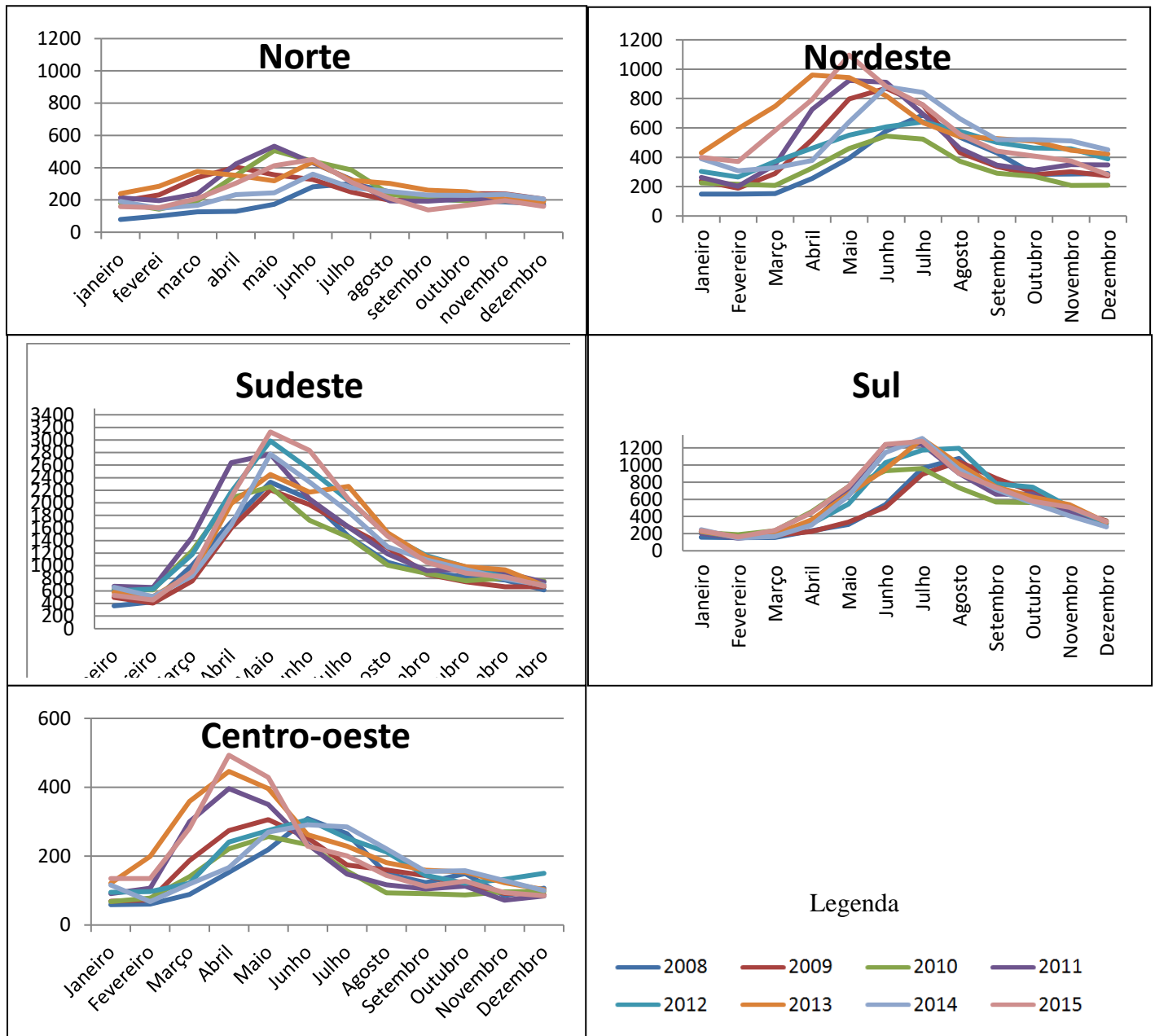


Figura 6. Distribuição mensal e anual das hospitalizações por bronquiolite aguda, em menores de um ano de idade, por região, do Brasil de 2008 até 2015.

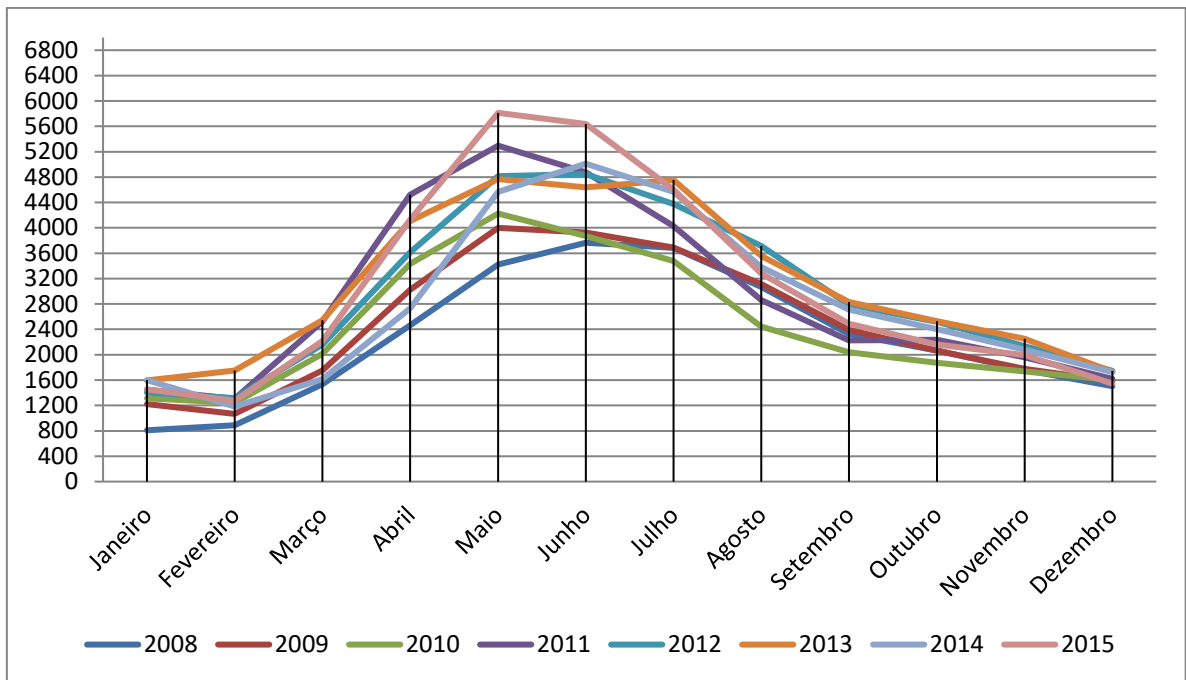


Figura 7. Distribuição mensal das hospitalizações por bronquiolite aguda em lactentes menores de um ano no Brasil, período de 2008 e 2015.

REFERÊNCIAS

1. Carroll KN, Gebretsadik T, Griffin MR, Wu P, Dupont WD, Mitchel EF, et al. Increasing burden and risk factors for bronchiolitis-related medical visits in infants enrolled in a state health care insurance plan. *Pediatrics*. 2008;122:58-64.
 2. Jartti T, Lehtinen P, Vuorinen T, Ruuskanen O. Bronchiolitis: age and previous wheezing episodes are linked to viral etiology and atopic characteristics. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:311-7.
 3. Collins PL, Graham BS. Viral and host factors in human respiratory syncytial virus pathogenesis. *J Virol*. 2008;82:2040-55.
 4. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus--a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45:331-79.
 5. Stockman LJ, Curns AT, Anderson LJ, Fischer-Langley G. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among infants and young children in the United States, 1997-2006. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:5-9.
 6. Sommer C, Resch B, Simoes EA. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J*. 2011;5:144-54.
 7. Murray J, Bottle A, Sharland M, Modi N, Aylin P, Majeed A, et al. Risk factors for hospital admission with RSV bronchiolitis in England: a population-based birth cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e89186.
 8. Sanchez-Luna M, Elola FJ, Fernandez-Perez C, Bernal JL, Lopez-Pineda A. Trends in respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children less than 1 year: 2004-2012. *Curr Med Res Opin*. 2016;32:693-8.
 9. Leader S, Kohlhase K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr*. 2003;143:S127-32.
 10. Dall'Onder J, Lopes CLS, Sechi FL, Sander MB, Eckert GU. Perfil dos pacientes internados por bronquiolite viral aguda em uma unidade de terapia Intensiva em hospital infantil do sul do Brasil. *Revista da AMRIGS Porto Alegre*. 2014;58:130-4.
 11. Stralioatto SM, Siqueira MM, Muller RL, Fischer GB, Cunha ML, Nestor SM. Viral etiology of acute respiratory infections among children in Porto Alegre, RS, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35:283-91.
 12. 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*. 1998;102:531-7.
 13. Ambrose CS, Chen X, Kumar VR. A population-weighted, condition-adjusted estimate of palivizumab efficacy in preventing RSV-related hospitalizations among US high-risk children. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10:2785-8.
-

14. Yoshihara S, Kusuda S, Mochizuki H, Okada K, Nishima S, Simoes EA. Effect of palivizumab prophylaxis on subsequent recurrent wheezing in preterm infants. *Pediatrics*. 2013;132:811-8.
 15. Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. Relatório de Recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC – 16. Brasília.2012.
 16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 522 de 13 de maio de 2013. Aprova o protocolo de uso do Palivizumabe. [Internet]. 2013 [cited 05/06/2017]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html.
 17. Green CA, Yeates D, Goldacre A, Sande C, Parslow RC, McShane P, et al. Admission to hospital for bronchiolitis in England: trends over five decades, geographical variation and association with perinatal characteristics and subsequent asthma. *Arch Dis Child*. 2016;101:140-6.
 18. Langley JM, LeBlanc JC, Smith B, Wang EE. Increasing incidence of hospitalization for bronchiolitis among Canadian children, 1980-2000. *J Infect Dis*. 2003;188:1764-7.
 19. Kotecha SJ, Gallacher DJ, Kotecha S. The respiratory consequences of early-term birth and delivery by caesarean sections . *Paediatr Respir Rev*.2016;19:49-55.
 20. Guimarães EA ,Vieri CS, Nunes FD, Januário GD, Oliveira VC, Tubúrcio JD. Prematurity and associated factors in divinópolis o Minas Gerais state , Brazil 2008-2011: analysis of the information system on live birth. *Epidemiol Serv Saude* 2017.26:91-98.
 21. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization. Eds Howson CP, Kinney MV, Lawn JE. Geneva.2012. Available from: http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/201204_borntoosoon-report.pdf.
 22. Silveira MF, Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Rev Saude Publica*. 2008;42:957-64.
 23. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS: Informações de saúde. Estatísticas Vitais. Nascidos vivos. [Internet]. 2012 [cited 06/05/2017]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
 24. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Saúde Suplementar. Números do Setor. Atualização das taxas de partos na saúde suplementar. [Internet]. 2016 [cited 06/05/2017]. Available from: <http://www.ans.gov.br/aans/noticias-ans/numeros-do-setor/3324-atualizacao-das-taxas-de-partos-na-saude-suplementar>.
 25. Freitas AR, Donalisio MR. Respiratory syncytial virus seasonality in Brazil: implications for the immunisation policy for at-risk populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016;111:294-301.
-

26. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Jr., et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003;143:532-40.
 27. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics.* 2013;132:28-36.
 28. Doucette A, Jiang X, Fryzek J, Coalson J, McLaurin K, Ambrose CS. Trends in Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis Hospitalization Rates in High-Risk Infants in a United States Nationally Representative Database, 1997-2012. *PLoS One.* 2016;11:e0152208.
 29. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Coordenação Geral de Saúde da Criança e Aleitamento Materno. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Coordenação Geral de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Secretaria de Vigilância à Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral de Doenças Transmissíveis. Nota Técnica Conjunta 05/2015 - CGSCAM/DAPES/SAS/MS, CGAFME/DAF/SCTIE/MS e CGDT/DEVIT/SVS/MS. Assunto: Estabelecer a sazonalidade do vírus sincicial respiratório no Brasil e oferecer esclarecimentos referentes ao protocolo do uso de Palivizumabe [Internet]. 2015. Available from: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/11/NotaTecnicaConjunta-VSR.pdf>
-