Uso profilático de palivizumabe na prevenção de infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de alto risco

Prophylactic use of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in high-risk children

Tereza Setsuko Toma[I], Sonia Isoyama Venancio[II], Patrícia Nieri Martins[III], Helena Keico Sato[IV]

Resumo

O palivizumabe, um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado indicado para a prevenção de infecções do trato respiratório inferior causadas pelo vírus sincicial respiratório (VSR), teve seu registro em 1999 na Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Geralmente são suficientes cinco doses mensais para promover proteção da criança, administrados antes e durante a sazonalidade do vírus. Objeto: verificar se a profilaxia com palivizumabe reduz internações e mortalidade por infecção pelo VSR em crianças de alto risco. Método: realizou-se busca por informes de ATS, revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados nas bases de dados de literatura científica. Tomou-se como ponto de partida um informe técnico sobre o palivizumabe, em 2011, do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde. Uma atualização deste boletim foi feita com base em três revisões sistemáticas. Resultados: As revisões mostram resultados semelhantes, indicando que a profilaxia com palivizumabe é eficaz na redução do número de internações em prematuros ≤35 semanas e ou crianças com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita. Os resultados em relação à redução da mortalidade ainda são controvertidos. Conclusão: O palivizumabe é dispensado desde 2007 pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. O Ministério da Saúde decidiu, em 2012, pela incorporação do palivizumabe no SUS para crianças prematuras nascidas de 32 semanas ou menos e crianças até dois anos com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

Palavras-chave: *Palivizumabe, Vírus Sincicial Respiratório, Internação em Hospital*

Abstract

The palivizumab, a humanized IgG1 monoclonal antibody, was registered in the National Health Surveillance Agency - ANVISA in 1999. Usually, 5 doses monthly / child beginning before the seasonality of RSV are sufficient. Objective: to determine whether prophylaxis with palivizumab reduces hospitalization and mortality from RSV infection in high-risk children. Methods: A search looking for reports on Health Technology Assessment, systematic reviews and randomized clinical trials was carried out in scientific literature databases. A number of the Boletim da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde, published in 2011, contained a technical report on palivizumab and was taken as a reference. An update task was carried out from three systematic reviews presented in this bulletin. Results: The results of the reviews were similar, showing that prophylaxis with palivizumab was effective in reducing the number of hospitalizations. The results regarding the reduction of mortality are still controversial. Conclusion: The palivizumab is dispensed by the Health Secretariat of São Paulo State since 2007. The Ministry of Health decided in 2012 by the incorporation of palivizumab for premature infants with gestational age less than or equal to 32 weeks and children up to 2 years with chronic lung disease or congenital heart disease.

Keywords: *Palivizumab, Respiratory Syncytial Virus, Hospitalization*

[I]Tereza Setsuko Toma (ttoma@isaude.sp.gov.br) é Médica, pesquisadora e Diretor Técnico de Saúde I, Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (NAPATS/IS/SES-SP).

[II]Sonia Isoyama Venancio (soniav@isaude.sp.gov.br) é Médica, pesquisadora e Diretor Técnico de Saúde II, Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP do Instituto de Saúde da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.

[III]Patrícia Nieri Martins (pnieri@isaude.sp.gov.br) é Cirurgiã-dentista, NAPATS/IS/SES-SP.

[IV]Helena Keico Sato (hsato@saude.sp.gov.br) é Médica e Diretora Técnica da Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" da Coordenadoria de Controle de Doenças da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo.



Introdução

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes etiológicos envolvidos nas infecções respiratórias no primeiro ano de vida.[2,14,19] A infecção costuma cursar como um resfriado comum, porém cerca de 25% das crianças afetadas apresentam, no primeiro episódio, um quadro de bronquiolite ou pneumonia e 0,5% a 2% delas podem requerer internação por transtorno respiratório agudo.[14] A população mais vulnerável, na qual a doença pode desenvolver-se sob forma grave, inclui lactentes menores de seis meses de idade, principalmente aqueles nascidos com menos de 35 semanas de gestação, bebês com doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatas.[2,14] A infecção ocorre quando o vírus afeta o organismo através das mucosas da conjuntiva, da orofaringe e da nasofaringe ou pela inalação de gotículas de tosse ou espirro. O VSR pode sobreviver por várias horas nas mãos e fômites, razão pela qual lavar as mãos e precauções de contato são importantes para prevenir a disseminação direta e indireta do vírus. O período de excreção viral geralmente é de três a oito dias, mas pode durar até quatro semanas em adultos jovens. O período de incubação normalmente é de quatro a seis dias.[2]

O diagnóstico da infecção por VSR pode ser feito clinicamente e as características clínicas que embasam o diagnóstico incluem a idade inferior a 12 meses, doença do trato respiratório inferior e época conhecida de circulação do VSR. A confirmação de laboratório da infecção pelo VSR deve ser obtida por meio da análise das secreções respiratórias com técnicas de imunofluorescência direta ou indireta e de biologia molecular.[2,3]

Em países de clima temperado, o VSR tem sazonalidade definida, ocorrendo principalmente durante o outono e o inverno. Em climas tropicais e subtropicais, os surtos sazonais geralmente estão associados à estação chuvosa. No Brasil, alguns estudos têm sugerido que o período de infecção pelo VSR muda de acordo com a região: na cidade do Rio de Janeiro ocorreria entre março e maio, em São Paulo e Minas Gerais entre abril e maio e na Bahia entre maio e julho.[18]

As infecções causadas pelo VSR têm distribuição universal e, segundo a Organização Mundial da Saúde, é responsável por cerca de 60 milhões de infecções com 160.000 mortes por ano em todo o mundo. No Brasil, embora não haja vigilância epidemiológica oficial para VSR, estudos realizados em diversas regiões do país e os dados de internação por bronquiolite indicam que a carga da doença assemelha-se aos registros em todo o mundo. Nos EUA houve duplicação nos índices de internação de lactentes por VSR nos últimos 20 anos, no Reino Unido esses índices triplicaram nos últimos 25

anos. Em São Paulo observou-se um aumento de 70% nas últimas duas décadas[14,18] e um estudo prospectivo revelou que entre crianças internadas com infecção no trato respiratório inferior 56,4% eram de etiologia viral e em 52,4% destes casos o VSR foi identificado.[18]

O palivizumabe, cujo registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) data de 1999, é indicado para a prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em pacientes pediátricos com alto risco. Trata-se de anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, composto por 95% de sequências de aminoácidos humanos e 5% de murinos[v]. A segurança e eficácia do palivizumabe foram estabelecidas em prematuros com menos de 35 semanas de gravidez, em menores de dois anos com displasia broncopulmonar sintomática e afetadas por cardiopatia congênita hemodinamicamente significante. Deve ser administrado por via intramuscular, 15mg/kg/dia, a cada 30 dias, antes e durante a sazonalidade do VSR. Em geral, cinco doses são suficientes para promover proteção durante a sazonalidade inteira.[1] O palivizumabe é contraindicado a pacientes adultos, não deve ser administrado durante a gravidez e lactação e para crianças com história de reação anterior grave ao fármaco ou a qualquer de seus excipientes ou a outros anticorpos monoclonais humanizados.

Uma pesquisa realizada com dados de ações judiciais registradas entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2006, no estado de São Paulo, mostrou que o palivizumabe estava entre os medicamentos mais solicitados, ocupando o 8º lugar, com 70 processos judiciais ajuizados neste ano.[5]

A falta de política de cobertura do palivizumabe em âmbito nacional e a pressão das ações judiciais levaram a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP) a aprovar Norma Técnica estabelecendo as diretrizes para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório no âmbito do Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo.[12]

Considerando o alto custo do Programa, a demanda crescente pela procura do palivizumabe e a inexistência de estudos de seguimento dos pacientes que o receberam, a Coordenação da Assistência Farmacêutica da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (CCTIES) da SES-SP solicitou à equipe de avaliação de tecnologias do Instituto de Saúde um parecer técnico científico (PTC), com o intuito de realizar revisão sobre as indicações da utilização do medicamento e subsidiar a formulação de pesquisas que avaliassem sua eficácia.

Objeto

Analisar as provas científicas sobre eficácia e segurança do palivizumabe na profilaxia da infecção pelo VSR em crianças de alto risco.

Método

Em maio de 2012 realizou-se um PTC para atender a demanda da SES-SP com relação à análise das provas científicas sobre a eficácia e segurança da utilização do palivizumabe na profilaxia de infecções pelo VSR em crianças.[17] O parecer foi desenvolvido no âmbito do Curso Avançado de Avaliação de Tecnologias em Saúde, oferecido pelo Departamento de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DECIT) em parceria com Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria da Argentina (IECS). Neste artigo aperfeiçoa-se o PTC, incluindo informações atuais sobre a incorporação do palivizumabe no país, assim como o funcionamento do programa de dispensa do fármaco no Estado de São Paulo.

Para elaboração do PTC realizou-se busca no portal da ANVISA, no item "medicamentos", que levou à identificação do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde, de 2011, contendo análise sobre o palivizumabe.[1] Tomando este comunicado como ponto de partida e visando sua renovação buscaram-se estudos do tipo Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS), revisão sistemática com ou sem meta-análise e ensaio clínico randomizado nas seguintes bases de dados: Biblioteca Cochrane via Biblioteca Virtual em Saúde (utilizou-se o termo palivizumab, para acesso a revisões sistemáticas completas); *Center for Reviews and Dissemination* (pelo item "*our databases*" e depois "*go to databases*", empregou-se o termo palivizumab para acesso a ATS e revisões sistemáticas para os anos 2011-2012); PubMed (utilizou-se o termo Mesh

[v] http://www.bulas.med.br/bula/7674/synagis.htm

[vi] "palivizumab"[Supplementary Concept] OR ("palivizumab"[Supplementary Concept] OR "palivizumab"[All Fields] OR "medi 493"[All Fields]) OR ("palivizumab"[Supplementary Concept] OR "palivizumab"[All Fields] OR "monoclonal antibody medi 493"[All Fields]) OR ("palivizumab"[Supplementary Concept] OR "palivizumab"[All Fields] OR "medi 493"[All Fields]) OR ("palivizumab"[Supplementary Concept] OR "palivizumab"[All Fields] OR "synagis"[All Fields]) OR ("palivizumab"[Supplementary Concept] OR "palivizumab"[All Fields]) OR ("palivizumab"[Supplementary Concept] OR "palivizumab"[All Fields]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] AND "infant"[MeSH Terms] AND ("2010/11/01"[PDAT] : "2012/04/12"[PDAT]))

palivizumab, com limites para ensaios clínicos randomizados, crianças de 1 a 23 meses de idade e divulgados entre 01/11/2010 a 12/04/2012[VI]); Embase e NICE (empregou-se o termo palivizumab e limite para os anos 2011-2012); SciELO (por meio dos termos Vírus Sincicial Respiratório e Vírus Sincicial Respiratório Humano e limite para os anos 2011-2012).

A estratégia de busca levou à identificação de 15 artigos, dos quais 11 foram excluídos pelos seguintes motivos: 5 não se referiam a palivizumabe, 2 eram relativos a outros fármacos além do palivizumabe, 2 eram estudos de prevalência, 1 referia-se a pôster apresentado em congresso e 1 estava repetido.

Os estudos selecionados foram: o Informe da ANVISA,[1] a revisão sistemática de Wang et al20 e as meta-análises de Morris et al[11] e de Cecchia et al.[4] Para análise da qualidade das provas utilizaram-se os formulários recomendados pelas Diretrizes do Ministério da Saúde.[8] A partir da leitura destes artigos houve necessidade de analisar também os ensaios clínicos randomizados incluídos nas revisões sistemáticas, IMpact[16] e Feltes et al,[7] para esclarecimento de dúvidas.

Resultados

O documento da ANVISA[1] analisou as revisões sistemáticas de Wang et al[20] e de Morris et al.[11]

A revisão sistemática de Wang et al[20] examinou 2 ensaios clínicos de alta qualidade, comparando os resultados do uso do palivizumabe com placebo: os estudos do grupo IMpact[16] e de Feltes et al[7] A revisão sistemática com meta-análise de Morris et al[11] analisou os 2 estudos citados anteriormente além do ensaio clínico de Subramanian et al.[15] Os resultados dessas duas revisões são semelhantes, indicando que a profilaxia com palivizumabe foi eficaz na redução do número de internações e admissões na UTI. Nenhuma delas mostrou diferença significante entre os grupos com relação à mortalidade.

O ensaio clínico randomizado do grupo IMpact[16], realizado em 139 serviços dos Estados Unidos, do Reino Unido e do Canadá, de 1996 a 1997, abrangeu 1.502 crianças pré-termo (≤35 semanas de gravidez) ou com displasia broncopulmonar, randomizadas para receber 5 injeções intramusculares de palivizumabe (15 mg/kg) ou volume equivalente de placebo, a cada 30 dias. O desfecho primário deste estudo foi internação por VSR, verificando-se 10,6% no grupo placebo e 4,8% no grupo palivizumabe, ou seja, uma redução de 55% (IC 95% 38-72%). Isso equivale a um NNT=17, de maneira que para prevenir 1 internação por VSR é necessário que 17 crianças de risco recebam o tratamento com injeções mensais durante cinco meses[VII].

Na análise de subgrupos a redução de internação foi de 39% entre as crianças com doença pulmonar crônica. Entre as crianças pré-termo com doença pulmonar crônica essa redução foi de 78%.[20] As crianças nascidas entre 32 e 35 semanas de gravidez apresentaram redução de 80% na internação por VSR.[11] Também foi estatisticamente significante a redução nos dias totais de internação e na admissão em UTI.[20]

O ensaio clínico randomizado de Feltes et al,[7] feito na América do Norte e Europa, reuniu 1.287 crianças com doença cardíaca congênita. O índice de internação por VSR foi de 9,7% no grupo placebo e 5,3% no grupo que recebeu palivizumabe, ou seja, redução de 45% (p=0,003). Houve também redução de 56% no total de dias de internação (p=0,003) e redução de 73% no total de dias de uso acrescido de oxigenioterapia (p=0,014).[7,20]

A revisão sistemática com meta-análise de Cecchia et al,[4] além dos ensaios clínicos randomizados citados anteriormente, incluiu estudos de qualidade metodológica mais baixa (estudos de coorte). Desta forma, abrangeu cerca de 15.000 crianças na análise, o que permitiu mostrar diferenças na mortalidade não identificada nas duas outras revisões. Os resultados indicam que entre as crianças pré-termo (≤35 semanas de gravidez) que receberam o palivizumabe o risco de morte foi 70% menor em comparação a crianças que não o receberam (OR=0,30; p<0,001). E entre as crianças pré-termo abaixo de 32 semanas de gravidez o risco de morte foi 75% menor (OR=0,25; p<0,001). Com relação à mortalidade as diferenças não foram estatisticamente significantes para crianças pré-termo com doença pulmonar crônica, crianças pré-termo entre 32 e 35 semanas de gravidez e crianças com doença cardíaca congênita. Esta revisão apontou um risco menor de in-

[VII] NNT, abreviação de número necessário para tratar, é um modo adicional de se medir o resultado de uma intervenção; representa o número de pacientes que se precisa tratar para se prevenir um evento indesejado (Coutinho e Cunha, 2005).[6]

ternação entre as crianças que receberam palivizumabe em todos os subgrupos analisados: pré-termo com ≤35 semanas de gravidez, pré-termo com ≤32 semanas de gravidez, pré-termo entre 32 e 35 semanas de gravidez, pré-termo com doença pulmonar crônica, crianças com doença cardíaca congênita. O NNT para esses subgrupos teve variedade de 11 a 23.

Com base nas provas disponíveis, pode-se concluir que o palivizumabe é eficaz na prevenção de internações em crianças de alto risco (prematuras com ≤35 semanas de gravidez e ou afetadas por doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita). Em relação à segurança, os estudos analisados mostram que os eventos adversos relacionados ao palivizumabe são raros e que não houve diferenças estatisticamente significantes entre os grupos intervenção e controle.

Discussão

O palivizumabe foi licenciado para a profilaxia de infecções pelo VSR nos EUA em 1998 e na Europa em 1999 e, desde então, vem sendo paulatinamente incorporado pelos países.[20] No entanto, a despeito das provas sobre sua eficácia e segurança não existe consenso em relação a seu custo-efetividade.

No Estado de São Paulo, a Norma Técnica da SES-SP[12] estabelece que o palivizumabe deve ser fornecido e aplicado apenas durante o período de sazonalidade, que corresponde aos meses de abril a agosto, nas seguintes condições: crianças menores de 1 ano que nasceram até 28 semanas de gravidez, após alta do hospital, crianças menores de 2 anos com cardiopatia congênita de repercussão hemodinâmica importante ou crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP) que necessitaram de tratamento nos 6 meses anteriores ao período de sazonalidade do VSR.

A execução do programa no Estado é feita pelo Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) e pela Assistência Farmacêutica da SES-SP, com participação de neonatologistas que atuam em quatro serviços de autorização da dispensa e dezesseis de aplicação do medicamento.

A solicitação deve ser realizada pelo médico que acompanha a criança, por preenchimento de formulário próprio entregue pelos familiares em uma das 31 Farmácias de Medicamentos de Uso Excepcional dos Departamentos Regionais de Saúde (DRS) da área de abrangência do município de residência do paciente. O formulário deve ser acompanhado da certidão de nascimento, cartão SUS e comprovação de residência. Quando se tratar de menores de 1 ano de idade nascidas com 28 semanas ou menos de gravidez é necessário anexar também o relatório de alta da unidade neonatal. Quando se tratar de crianças entre 1 e 2 anos de idade nascidas com 28 semanas ou menos de gravidez e com diagnóstico de DPCP ou crianças cardiopatas com hipertensão pulmonar é necessário anexar um relatório médico atual[XIII].

Essa solicitação será encaminhada ao Grupo de Vigilância Epidemiológica (GVE) correspondente e, posteriormente, para a Divisão de Imunização do Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac" (CVE). Em 2011, o processo de análise foi descentralizado para as GVE de Presidente Prudente, Ribeirão Preto e São José do Rio Preto, que passaram a avaliar as solicitações dos seus municípios e das regiões de saúde vizinhas, permitindo maior agilidade na liberação de palivizumabe.

As solicitações são examinadas por médicos, considerando-se as especificações das indicações, e autorizadas se estiverem em conformidade com a Resolução SS-249. As solicitações em desacordo com a Resolução são respondidas individualmente por telegrama, com especificação do motivo do não atendimento.

No caso das solicitações autorizadas, as crianças recebem o produto em data previamente agendada em um das 16 unidades de aplicação mais próximas de sua residência: Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE) da região do ABC paulista, CRIE Universidade Federal de São Paulo, CRIE Universidade Estadual de Campinas, CRIE Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, CRIE Botucatu, Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros (São Paulo), Hospital Maternidade de Interlagos (São Paulo), Hospital de Base de São José do Rio Preto, Hospital das Clínicas de Marília, Hospital Estadual de Bauru, Santa Casa de Araçatuba,

[XIII] [Acesso em 04 de dezembro de 2012]. Disponível em http://www.saude.sp.gov.br/ses/acoes/assistencia-farmaceutica/prevencao-da-infeccao-pelo-virus-sincicial-respiratorio/prevencao-da-infeccao-pelo-virus-sincicial-respiratorio-palivizumabe?br.com.mmcafe.mmpublish.core.entity. Folder : PERFIL - id: 81

Quadro 1 - Número de pedidos analisados, de crianças atendidas e de frascos de palivizumabe dispensados no Estado de São Paulo, de 2008 a 2011.

Ano	Pedidos analisados	Crianças atendidas (%)	Frascos dispensados	Consumo médio por criança
2008	Sem informação	1.162 (?)	2.972	2,5
2009	2.425	1.754 (72,3)	3.977	2,3
2010	2.753	2.014 (73,2)	5.847	2,9
2011	3.059	2.501 (81,6)	7.486	3,0

Fonte: CVE – Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

Complexo Hospitalar de Sorocaba, Hospital Estadual de Presidente Prudente, PAMO Central de Taubaté e Hospital Estadual Guilherme Álvaro (Santos).

No Quadro 1 observa-se que o número de crianças atendidas vem aumentando ano a ano. Em 2011, três anos após a instituição do programa, dobrou o número de crianças atendidas pela SES-SP. Estima-se que, em 2011, a SES-SP gastou em torno de R$ 30.500.000,00 com a dispensa de palivizumabe, considerando o preço de um frasco ampola em R$ 4.210,00[IX].

Em 2012, o início da aplicação do palivizumabe foi antecipado para março, uma vez que os dados coletados pelas unidades sentinelas da vigilância de influenza têm mostrado que, no Estado de São Paulo, a circulação do VSR é proporcionalmente maior em relação aos demais vírus respiratórios desde o mês de janeiro.

Com a finalidade de verificar a efetividade do palivizumabe na profilaxia de infecção pelo VSR, a Área de Assistência Farmacêutica da SES-SP emitiu Nota Técnica com vistas no seguimento terapêutico da prevenção da infecção pelo VSR com palivizumabe.[13] Um formulário preenchido durante o período em que a criança está recebendo o palivizumabe coletará informações (quanto a internação, duração, uso de oxigênio, permanência em unidade de terapia intensiva e necessidade de ventilação mecânica).

No âmbito nacional, em julho de 2012 a recém-criada Comissão Nacional para Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS (CONITEC) emitiu documento técnico recomendando a incorporação do palivizumabe para a prevenção da infecção grave associada ao vírus sincicial respiratório em crianças do subgrupo de mais alto risco para internações ou complicações, ou seja, prematuros com menos de 28 semanas de gravidez e crianças até 2 anos com doença pulmonar crônica e doença cardíaca congênita, desde que sejam atendidas as seguintes condições: elaboração de orientação de uso pelo Ministério da Saúde e redução significante do preço do medicamento.[9] Decorrente de pressão de ações judiciais, o palivizumabe já está incorporado em alguns estados como São Paulo, Santa Catarina, Minas Gerais, Rio Grande do Sul, e nos municípios de Rio de Janeiro e Goiânia.

Finalmente, a decisão do Ministério da Saúde, de 30 de novembro de 2012, foi a de incorporar no SUS o palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em prematuros até 32 semanas e crianças até dois anos com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.[10]

[IX] Segundo a Divisão de Imunização – CVE "Prof. Alexandre Vranjac" – CCD – SES/SP.



trolados. Rev Bras Psiquiatr [periódico na internet]. 2005 [acesso em 8 maio 2012];27(2):146-51. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rbp/v27n2/a15v27n2.pdf

7. 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(4):532–40.
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [monografia na internet]. 3.ed. rev.atual. Brasília (DF); 2011. 80p. (Série A. Normas e manuais técnicos). [acesso em 23 jan 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf
9. Ministério da Saúde. Departamento de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC [monografia na internet]. Brasília (DF); 2012. [acesso em 25 set 2012]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Relatorio_Palivizumabe_Virussincicial_CP.pdf
10. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 53, de 30 de novembro de 2012. Decisão de incorporar o medicamento palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório no Sistema Único de Saúde (SUS) [portaria na internet]. Diário Oficial União.3 dez 1012;Seção 1:78. [acesso em 4 dez 2012]. Disponível em: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/informe_eletronico/2012/iels.dez.12/Iels226/U_PT-MS-SCTIE-53_301112.pdf
11. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A metaanalysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. BMC Infectious Diseases [periódico na internet]. 2009 [acesso em 2 maio 2012];9:106. Disponível em: http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2334-9-106.pdf
12. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP). Gabinete do Secretário. Resolução SS-249, de 13-7-2007, aprova Norma Técnica elaborada pela Coordenadoria de Controle de Doenças/Centro de Vigilância Epidemiológica e Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde, que estabelece as diretrizes para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) no âmbito do Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo [resolução na internet]. Diário Oficial Estado. 14 jul 2007;Seção 1. [acesso em 12 abr 2012]. Disponível em: ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpsessp/bibliote/.../E_RS-249_130707.pdf

Referências

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Uso profilático do palivizumabe em crianças com alto risco para doença por vírus sincicial respiratório. Bol Bras Aval Tecnol Saúde [periódico na internet]. 2011 [acesso em 9 abr 2012];6(15):1-9. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/6d732900481096c9b4bbb470623c4ce6/BRATS_15.pdf?MOD=AJPERES
2. Barr FE, Graham BS. 1 Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. UpToDate [periódico na internet] 2011. [acesso em 12 abr 2012]. Disponível em: http://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis
3. Carraro E, Neto DF, Benfica D, Perosa AHS, Granato CF, Bellei NC. Applications of a duplex reverse transcription polymerase chain reaction and direct immunoflorescence assay in comparison with virus isolation for detection on influenza A and B. Diagn Microbiol Infect Dis. 2007; 57(1):53-7.
4. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, Welliver RC. Mortality and morbidity among infants at high risk receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis. Pediatr Crit Care Med. 2011;12(5):580-8.
5. Chieffi AL, Barata RC. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. Rev Saúde Pública [periódico na internet]. 2010 [acesso em 12 abr 2012];44(3):421-9. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rsp/v44n3/05.pdf
6. Coutinho ESF, Cunha GM. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos con-

13. Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Assistência Farmacêutica. Nota Técnica AF/SS nº 08, de 03 de maio de 2012. Diretrizes para o fornecimento do palivizumabe para prevenção da infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) no Estado de São Paulo [nota técnica na internet]. São Paulo; 2012. [acesso em 25 set 2012]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/notas-tecnicas-da-assistencia-farmaceutica/notas-tecnicas-2012
14. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) [monografia na internet]. São Paulo; 2011. [acesso em 21 abr 2012]. Disponível em: http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes_manejo_infec_vsr_versao_final1.pdf
15. Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J, et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. Pediatr Infect Dis J. 1998, 17(2):110-5.
16. The IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanised respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatrics. 1998;102(3):531–7.
17. Toma TS, Venancio SI, Martins PN. Uso profilático do palivizumabe na prevenção de infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de alto risco: parecer técnico [monografia na internet]. São Paulo: Instituto de Saúde; 2012. 36p. [acesso em 6 mar 2013]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/instituto-de-saude/homepage/pdfs/ptc_palivizumabe.pdf
18. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, Durigon EL, Torok TJ, Anderson LJ et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. Rev Inst Med Trop S Paulo [periódico na internet]. 2001 [acesso em 12 abr 2012];43(3):125-31. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/rimtsp/v43n3/a02v43n3.pdf
19. Vieira SE, Gilio AE, Durigon EL, Ejzenberg B. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus in infants: the role played by specific antibodies. Clinics [periódico na internet]. 2007 [acesso em 12 abr 2012]; 62(6):709-16. Disponível em: http://www.scielo.br/pdf/clin/v62n6/07.pdf
20. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess [periódico na internet]. 2008 [acesso em 2 maio 2012];12(36). Disponível em: http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1236.pdf