



## PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

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

Tereza Setsuko Toma  
Sonia Isoyama Venancio  
Patrícia Nieri Martins

SÃO PAULO  
maio de 2012



**INSTITUTO DE SAÚDE  
CENTRO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE  
NÚCLEO DE ANÁLISE E PROJETOS DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS DE SAÚDE**

**PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO**

**Título:**

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

**Local e data:**

São Paulo, maio de 2012.

**Autores (nome e instituição):**

Tereza Setsuko Toma, médica, diretora do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde, Instituto de Saúde/SES-SP.

Sonia Ioyama Venancio, médica, diretora do Centro de Tecnologias de Saúde para o SUS-SP, Instituto de Saúde/SES-SP.

Patrícia Nieri Martins, odontóloga, pesquisadora do Núcleo de Análise e Projetos de Avaliação de Tecnologias de Saúde, Instituto de Saúde/SES-SP.

**Potenciais conflitos de interesse:**

As autoras declaram não haver conflito de interesses.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Elaborado por: Ana Maria da Silva

Toma, Tereza Setsuko

Uso profilático do palivizumabe na prevenção de infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de alto risco / Tereza Setsuko Toma, Sonia Ioyama Venancio, Patrícia Nieri Martins. São Paulo: Instituto de Saúde, 2012.

36p.

1. Vírus Sincicial Respiratório Humano 2. Doenças do Trato Respiratório 3. Criança 4. Terapia 5. Prevenção & Controle I. Toma, Tereza Setsuko II. Venancio, Sonia Ioyama III. Martins, Patrícia Nieri.

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Palivizumabe

**Indicação:** Prevenção de infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de alto risco.

**Caracterização da tecnologia:** O palivizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, direcionado para um epítipo no sítio antigênico A da proteína de fusão do VSR. O medicamento teve seu registro aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 1999. Deve ser administrado de forma intramuscular, 15mg/Kg/dia, a cada 30 dias, iniciando antes do começo da sazonalidade do vírus sincicial respiratório. Em geral, 5 doses são suficientes para promover proteção durante a sazonalidade inteira.

**Pergunta:** O uso profilático do palivizumabe reduz o número de internações e a mortalidade por infecção pelo VSR em crianças de alto risco, quando comparadas a crianças que não o receberam?

**Busca e análise de evidências científicas:** As buscas bibliográficas nas bases de dados de literatura científica foram realizadas durante o mês de abril de 2012. Uma busca no portal da Anvisa, no item “medicamentos”, levou à identificação de um número do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde – BRATS, contendo um informe técnico recente sobre o palivizumabe, de 2011. Tomando esta publicação como ponto de partida e visando a sua atualização realizaram-se buscas de estudos do tipo ATS, revisão sistemática e ensaio clínico randomizado nas bases de dados Cochrane (via Biblioteca Virtual em Saúde), Center for Reviews and Dissemination (CRD), PubMed, Embase, NICE e SCIELO.

**Resumo dos resultados dos estudos selecionados:** Foram analisados o informe técnico elaborado pela Anvisa (2011) e três revisões sistemáticas (Wang et al. 2008; Morris et al. 2009 e Checcia et al 2011). Os resultados das revisões são semelhantes, demonstrando que a profilaxia com palivizumabe foi eficaz na redução do número de internações e admissões na UTI. Verificou-se que, entre as crianças pré-termo ( $\leq 35$  semanas) ou crianças com doença pulmonar crônica houve redução de 55% (IC95% 38 a 72%;  $p=0,0004$ ) na taxa de hospitalização e entre as crianças com cardiopatia congênita houve redução de 45% (IC95% 23 a 67%;  $p=0,003$ ). Os resultados em relação à redução da mortalidade ainda são controversos.

**Recomendações:** Com base nas evidências disponíveis, pode-se concluir que o palivizumabe é eficaz na prevenção de internações em crianças de alto risco (prematuras  $\leq 35$  semanas gestacionais e ou portadoras de doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita). Em relação à segurança, os estudos analisados mostram que os eventos adversos associados ao palivizumabe são raros e que não

houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos intervenção e controle. Apesar das evidências sobre a eficácia do palivizumabe em crianças de alto risco para infecções por VSR, especialmente quando considerado o desfecho hospitalização, não existe consenso em relação a seu custo-efetividade. Sugere-se, dessa forma, a realização de estudos locais de avaliação econômica que possam subsidiar a tomada de decisão dos gestores no tocante à incorporação desse medicamento no SUS.

## EXECUTIVE SUMMARY

**Technology:** palivizumab

**Indication:** Prevention of respiratory syncytial virus infection in high-risk children.

**Characterization of technology:** The palivizumab is a humanised IgG1 monoclonal antibody, directed to an epitope in antigenic site A fusion protein of RSV. The drug was registered by the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) in 1999. It should be administered intramuscularly, 15mg/kg/day, every 30 days, starting before the beginning of the seasonality of respiratory syncytial virus. In general, five doses are sufficient to provide protection during the entire seasonality.

**Question:** The prophylactic use of palivizumab reduces the number of hospitalizations and mortality from RSV infection in high-risk children compared to children who did not receive?

**Search and analysis of scientific evidence:** We conducted a bibliographical search in databases of scientific literature during the month of April 2012. A search on the website of Anvisa, in the topic "medicamentos" led to the identification of a number of Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde – BRATS (2011), containing a recent technical report on the palivizumab. Taking this publication as a starting point and in order to upgrade it, a search of HTA, systematic reviews and randomized clinical trial in the Cochrane databases (via Biblioteca Virtual de Saúde), Center for Reviews and Dissemination (CRD), PubMed, Embase, NICE and SciELO was carried out.

**Summary of results of selected studies:** We evaluated the technical report prepared by Anvisa (2011) and three systematic reviews (Wang et al., 2008; Morris et al., 2009; Checcia et al., 2011). The results of the reviews are similar, showing that prophylaxis with palivizumab was effective in reducing the number of hospitalizations and ICU admissions. It was found that among preterm infants ( $\leq 35$  weeks) or infants with chronic lung disease was 55% (95% CI 38-72%,  $p=0.0004$ ) and the rate of hospitalization among children with congenital heart disease decreased 45% (95% CI

23-67%,  $p=0.003$ ). The results regarding the reduction of mortality are still controversial.

**Recommendations:** Based on available evidence, we can conclude that palivizumab is effective in preventing hospitalizations in high-risk children (premature  $\leq 35$  weeks of gestational age and or suffering from chronic lung disease or congenital heart disease). Regarding security, the analyzed studies shows that adverse events associated with palivizumab are rare and there were no statistically significant differences between intervention and control groups. In spite of the evidence on the efficacy of palivizumab in children at high-risk for RSV infection, especially when considered the hospitalization outcome, there is no consensus regarding its cost-effectiveness. It is suggested, therefore, to conduct local studies of economic evaluation that can support the decision-making of managers with respect to the incorporation of this drug in the Sistema Único de Saúde - SUS.

## PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO

## CONTEXTO

O presente Parecer Técnico Científico (PTC), sobre a utilização do palivizumabe para prevenção de infecções respiratórias pelo Vírus Sincicial Respiratório, foi elaborado por solicitação da Coordenação da Assistência Farmacêutica da Coordenadoria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (CCTIES) da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP).

Uma pesquisa realizada com dados de ações judiciais cadastradas entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2006, movidas no estado de São Paulo, mostrou que o palivizumabe figurava entre os medicamentos mais solicitados, ocupando o 8º lugar, com 70 processos judiciais ajuizados no ano analisado (Chieffi e Barata, 2010).

Considerando a inexistência de uma política de cobertura do palivizumabe em âmbito nacional, o Secretário de Estado da Saúde de São Paulo aprovou como Resolução SS-249, de 13/07/2007, a Norma Técnica elaborada pela Coordenadoria de Controle de Doenças/Centro de Vigilância Epidemiológica e CCTIES/SES-SP, que estabelece as diretrizes para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório no âmbito do Sistema Único de Saúde do Estado de São Paulo (SES-SP, 2007). Tal Resolução foi fundamentada nas recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria à época. De acordo com esta norma o palivizumabe deve ser fornecido e aplicado apenas durante o período de sazonalidade do VSR no Estado de São Paulo, que corresponde aos meses de abril a agosto, nas seguintes condições:

- crianças menores de 1 ano que nasceram com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas, após alta hospitalar;
- crianças menores de 2 anos portadoras de patologia congênita com repercussão hemodinâmica importante ou com doença pulmonar crônica da prematuridade que necessitaram de tratamento nos 6 meses anteriores ao período de sazonalidade do VSR.

Segundo informações da SES-SP<sup>1</sup> a implementação do programa é feita pelo Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE) e pela Assistência Farmacêutica da SES-SP, com envolvimento de neonatologistas que atuam em 4 pontos de autorização da dispensação (VE de São Paulo, Presidente Prudente, São José do Rio Preto e Ribeirão Preto) e 16 pontos de aplicação do medicamento, com vistas à otimização dos recursos. Desde então, há uma demanda crescente pelo medicamento. No ano de 2011, foram encaminhadas cerca de 3.000 solicitações, sendo que 2.500 foram

---

<sup>1</sup> Informações obtidas em reunião realizada na CCTIES, com a participação de técnicos da Assistência Farmacêutica e CVE, no dia 20 de abril de 2012.

aprovadas. A SES-SP investe em torno de 34 milhões de reais ao ano no Programa, uma vez que o custo unitário do frasco do medicamento é de R\$ 4.210,00 e cada criança recebe, em média, três frascos.

Considerando o alto custo do Programa, a demanda crescente pela utilização do palivizumabe e a inexistência de estudos de seguimento dos pacientes que receberam o medicamento, a CCTIES solicitou a elaboração desse informe, com o intuito de se realizar uma revisão sobre as indicações da utilização do medicamento e subsidiar a formulação de pesquisas que avaliem sua efetividade.

## PERGUNTA

O uso profilático do palivizumabe reduz o número de internações e a mortalidade por infecção pelo VSR em crianças de alto risco, quando comparadas a crianças que não o receberam?

A especificação da pergunta orientadora desse PTC baseou-se na proposta de utilização do formato **PICO** (Brasil-Ministério da Saúde, 2011), conforme descrito a seguir.

**População:** crianças de alto risco.

**Intervenção:** utilização do palivizumabe para prevenção de infecções pelo VSR.

**Controles:** crianças de alto risco que não receberam palivizumabe.

**Outcomes (respostas):** internação e mortalidade.

## INTRODUÇÃO

### Aspectos clínicos

O Vírus Sincial Respiratório (VSR) pertence à família *Paramyxoviridae*, gênero Pneumovírus (subgrupos A e B), sendo um dos principais agentes etiológicos envolvidos nas infecções respiratórias no primeiro ano de vida (Barr e Graham, 2011; SBP, 2011; Vieira et al., 2007). Na maioria das crianças, a infecção evolui como um resfriado comum e aproximadamente 25% destas apresentam, em seu primeiro episódio, um quadro de bronquiolite ou pneumonia, necessitando de internação hospitalar por dificuldade respiratória aguda em cerca de 0,5 a 2% dos casos (SBP, 2011).

Os sintomas iniciais incluem febre, coriza, tosse e chiado. Com a progressão da doença, há um aumento do chiado, tosse e dispneia, com hiperinsuflação torácica, tiragem, taquipneia e cianose.

Adultos e crianças acima de dois anos de idade geralmente apresentam a doença de forma mais branda, envolvendo predominantemente a via respiratória alta com quadro clínico semelhante a um resfriado. Na população de risco, tais como lactentes menores de seis meses de idade, principalmente os prematuros menores que 35 semanas de idade gestacional, ou bebês com doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatas, a doença pode desenvolver-se de forma mais grave, atingindo o trato respiratório inferior (Barr e Graham, 2011; SBP, 2011).

A infecção ocorre quando o vírus atinge e penetra o organismo através da mucosa conjuntival, da orofaringe e nasofaringe ou pela inalação de gotículas derivadas de tosse ou espirro. O VSR pode sobreviver durante várias horas nas mãos e fômites, razão pela qual a lavagem das mãos e precauções de contato são medidas 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 (Barr e Graham, 2011).

O diagnóstico da infecção por VSR pode ser feito clinicamente, sendo que as características clínicas que embasam o diagnóstico incluem: a idade (menor de 12 meses), doença do trato respiratório inferior (que tem como complicação mais frequente a bronquiolite aguda) e o critério epidemiológico (temporada de inverno, conhecida a circulação do VSR). A confirmação laboratorial de infecção pelo VSR deve ser obtida por meio da análise das secreções respiratórias. Em crianças saudáveis, o aspirado nasal normalmente oferece o melhor resultado, mas um *swab* de nasofaringe ou da orofaringe pode ser utilizado se o aspirado nasal não for possível. Nos pacientes entubados ou submetidos à broncoscopia, o lavado bronco alveolar ou aspirado traqueal deve ser obtido. O diagnóstico definitivo é realizado pelo isolamento do vírus em células HEp-2. O diagnóstico sorológico não é útil em crianças devido à presença de anticorpos maternos e não é justificado nos adultos porque as infecções repetidas durante a vida resultam em um nível estável do anticorpo VSR específico (Barr e Graham, 2011).

### Epidemiologia

Em países de clima temperado, o VSR tem uma 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 varia de acordo com a região: na cidade do Rio de Janeiro ele ocorreria entre março e maio, em São Paulo e Minas Gerais entre abril e maio e na Bahia entre maio e julho (Vieira et al., 2001).

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 anuais em todo o mundo. Nos Estados Unidos da América (EUA) estima-se 55.000 a 125.000 hospitalizações e 250 a 500 mortes associadas a ele por ano. No Brasil, embora não haja vigilância epidemiológica oficial para VSR, estudos em diversas regiões do país e os dados de hospitalização por bronquiolite indicam que a carga da doença entre nós assemelha-se aos relatos mundiais. Nos EUA houve uma duplicação nas taxas de hospitalização de lactentes por VSR nos últimos 20 anos, no Reino Unido essas taxas triplicaram nos últimos 25 anos e em São Paulo observou-se um aumento de 70% nas últimas duas décadas (SBP, 2011; Vieira et al., 2001).

Em São Paulo, um estudo prospectivo revelou que entre crianças hospitalizadas com infecção no trato respiratório inferior 56,4% eram de etiologia viral e em 52,4% destes casos o VSR foi identificado (Vieira et al., 2001).

### Descrição da tecnologia

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, direcionado para um epítipo no sítio antigênico A da proteína de fusão do VSR. Este anticorpo monoclonal humanizado é composto de 95% de sequências de aminoácidos humanos e 5% de murinos. O palivizumabe é composto por duas cadeias pesadas e duas leves e apresenta um peso molecular de aproximadamente 148.000 Daltons.<sup>2</sup>

O medicamento, cujo registro foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 1999, é indicado para a prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em pacientes pediátricos com alto risco. A segurança e eficácia foram estabelecidas em crianças prematuras (menos de 35 semanas de idade gestacional), em crianças portadoras de displasia bronco pulmonar sintomática e em portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa em menores de 2 anos de idade. Deve ser administrado de forma intramuscular, 15mg/Kg/dia, a cada 30 dias, iniciando antes do começo da sazonalidade do vírus sincicial respiratório. Em geral, 5 doses são suficientes para promover proteção durante a sazonalidade inteira (Brasil-Anvisa, 2011).

### OBJETIVO

O objetivo deste trabalho é analisar a evidência científica disponível sobre a eficácia e segurança da utilização do palivizumabe para prevenção de doenças respiratórias causadas pelo VSR em crianças de alto risco, comparadas à não utilização do medicamento.

---

<sup>2</sup> <http://www.bulas.med.br/bula/7674/synagis.htm>

## MÉTODOS

## Bases de dados e estratégia de busca

Realizou-se uma busca em bases de dados de literatura científica durante o mês de abril de 2012. O detalhamento encontra-se no Anexo 1.

Uma busca no portal da Anvisa, no item “medicamentos”, levou à identificação de um número do Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde - BRATS<sup>3</sup> contendo um informe técnico recente sobre o palivizumabe (Brasil-Anvisa, 2011).

Tomando esta publicação como ponto de partida e visando a sua atualização realizou-se uma busca de estudos do tipo ATS, revisão sistemática e ensaio clínico randomizado nas seguintes bases de dados:

- Biblioteca Cochrane via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), utilizando-se o termo palivizumab, para acesso a revisões sistemáticas completas.<sup>4</sup>
- Center for Reviews and Dissemination (CRD), através do item “our databases” e depois “go to databases”, utilizou-se o termo palivizumab, para acesso a avaliações de tecnologias em saúde e revisões sistemáticas para os anos 2011-2012.<sup>5</sup>
- PubMed, utilizando-se o termo Mesh palivizumab, com limites para *Randomized Controlled Trial* (ensaio clínico randomizado), *infant* (crianças de 1 a 23 meses de idade) e publicados entre 01/11/2010 a 12/04/2012.<sup>6</sup>
- Embase, utilizando-se o termo palivizumab e limite para os anos 2011-2012.<sup>7</sup>
- Nice, utilizando-se o termo palivizumab e limite para os anos 2011-2012.<sup>8</sup>

<sup>3</sup> O Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) é publicado desde junho de 2006. Trata-se de um trabalho conjunto da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e da Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, com a finalidade de difundir informações sobre as tecnologias para todos os atores envolvidos na atenção à saúde no Brasil. <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos>

<sup>4</sup> The Cochrane Library é uma coleção de fontes de informação de boa evidência em atenção à saúde, em inglês. Inclui as Revisões Sistemáticas da Colaboração Cochrane, em texto completo, além de ensaios clínicos, estudos de avaliação econômica em saúde, informes de avaliação de tecnologias de saúde e revisões sistemáticas resumidas. <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>

<sup>5</sup> CRD é parte do National Institute for Health Research (NIHR) e é um departamento da Universidade de York. Ele fornece estudos baseados em informações sobre os efeitos das intervenções de cuidados de saúde e social. <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/>

<sup>6</sup> PubMed é um banco de dados bibliográficos dos Estados Unidos, que contém citações do MEDLINE, revistas e livros online, principalmente sobre ciências da vida e temas biomédicos. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

<sup>7</sup> Embase é um banco de dados que cobre a literatura biomédica internacional de 1947 até os dias atuais. <http://www.embase.com/>

<sup>8</sup> The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) foi criado em 1999 para reduzir a variação na disponibilidade e qualidade dos tratamentos e cuidados no sistema de saúde do Reino Unido, adotando orientações baseadas em evidências científicas. <http://www.nice.org.uk/>

- SciELO, por meio dos termos Vírus Sincicial Respiratório e Vírus Sincicial Respiratório Humano e limite para os anos 2011-2012.<sup>9</sup>

### Critérios de seleção e exclusão de artigos

A estratégia de busca levou à identificação de 15 artigos, dos quais 2 foram selecionados para análise sobre eficácia e segurança da profilaxia com palivizumabe: o informe técnico da Anvisa (2011) e a revisão sistemática de Cecchia et al. (2011). Detalhes sobre os motivos da exclusão dos estudos encontram-se no Anexo 2b.

A partir da leitura destes artigos, houve necessidade de analisar também as revisões sistemáticas de Wang et al. (2008) e de Morris et al. (2009).

Algumas informações adicionais também foram obtidas dos resumos dos ensaios clínicos randomizados incluídos nas revisões sistemáticas.

### Avaliação da qualidade da evidência

Realizou-se uma análise de qualidade das evidências por meio de formulários recomendados pelas Diretrizes do Ministério da Saúde (Brasil-MS, 2011). Os detalhes da análise das 3 revisões sistemáticas selecionadas encontram-se no Anexo 3, enquanto a análise do informe técnico elaborado pela Anvisa encontra-se no Anexo 4.

## RESULTADOS

### Eficácia e segurança

Informações mais detalhadas sobre os resultados podem ser encontrados no Anexo 5.

**Informe técnico elaborado pela Anvisa (2011):** analisou as revisões sistemáticas de Wang et al.(2008) e de Morris et al. (2009).

**Revisão sistemática de Wang et al. (2008):** analisou 2 ensaios clínicos de alta qualidade, comparando os resultados do uso do palivizumabe com placebo: os estudos do grupo IMpact (1998) e de Feltes et al. (2003).

**Revisão sistemática com metanálise de Morris et al. (2009):** analisou os 2 estudos citados anteriormente e mais o ensaio clínico de Subramanian et al. (1998).

---

<sup>9</sup> SciELO, sigla de Scientific Electronic Library Online, é produto da cooperação entre a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), o Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), instituições nacionais e internacionais relacionadas com a comunicação científica e editores científicos. <http://www.scielo.org/php/index.php>

Os resultados dessas duas revisões são semelhantes, demonstrando que a profilaxia com palivizumabe foi eficaz na redução do número de internações e admissões na UTI. Nenhuma delas mostrou diferença significativa entre os grupos com relação à mortalidade.

**Ensaio clínico randomizado do grupo IMPact (1998):** conduzido em 139 serviços dos Estados Unidos, Reino Unido e Canadá, de 1996 a 1997. Foram envolvidas 1.502 crianças pré-termo ( $\leq 35$  semanas gestacionais) ou com displasia broncopulmonar, randomizadas para receber 5 injeções intramusculares de palivizumabe (15 mg/kg) ou um volume equivalente de placebo, a cada 30 dias. O desfecho primário deste estudo foi hospitalização por VSR, verificando-se 10,6% no grupo placebo e 4,8% no grupo palivizumabe, ou seja, uma redução de 55%. Isso equivale a um NNT=17, de maneira que para prevenir 1 hospitalização por VSR é necessário que 17 crianças de risco recebam o tratamento com injeções mensais durante cinco meses.<sup>10</sup> Na análise de subgrupos a redução na hospitalização foi de 39% entre as crianças com doença pulmonar crônica. Entre as crianças pré-termo com doença pulmonar crônica essa redução foi de 78% (Wang et al., 2008). As crianças nascidas entre 32 e 35 semanas gestacionais apresentaram uma redução de 80% na hospitalização por VSR (Morris et al., 2009). Também foi estatisticamente significativa a redução nos dias totais de hospitalização e na admissão em UTI (Wang et al., 2008).

**Ensaio clínico randomizado de Feltes et al.(2003):** conduzido na América do Norte e Europa, envolvendo 1.287 crianças com doença cardíaca congênita. A taxa de hospitalização por VSR foi de 9,7% no grupo placebo e 5,3% no grupo que recebeu palivizumabe, ou seja, uma redução de 45%. Houve também redução de 56% no total de dias de hospitalização e redução de 73% no total de dias de uso aumentado de oxigenioterapia (Feltes et al, 2003; Wang et al., 2008).

**Revisão sistemática com metanálise de Cecchia et al. (2011):** incluiu, além dos ensaios clínicos randomizados citados anteriormente, estudos de qualidade metodológica mais baixa (estudos de coorte). Desta forma, envolveu cerca de 15.000 crianças na análise, o que permitiu mostrar diferenças na mortalidade não identificada nas revisões de Wang et al. e Morris et al. Os resultados indicam que entre as crianças pré-termo ( $\leq 35$  semanas gestacionais) 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 gestacionais o risco de morte foi 75% menor (OR=0,25;  $p < 0,001$ ). Com relação à mortalidade as diferenças não foram estatisticamente significativas para crianças pré-termo com doença pulmonar crônica, crianças pré-termo entre 32 e 35 semanas gestacionais e crianças com doença cardíaca congênita. Esta revisão apontou um risco menor de hospitalização entre as crianças

---

<sup>10</sup> NNT, abreviação de número necessário para tratar, é um modo adicional de se medir o impacto de uma intervenção; ele representa o número de pacientes que se precisa tratar para se prevenir um evento indesejado (Coutinho e Cunha, 2005).

que receberam palivizumabe em todos os subgrupos analisados: pré-termo  $\leq 35$  semanas gestacionais, pré-termo  $\leq 32$  semanas gestacionais, pré-termo entre 32 e 35 semanas gestacionais, pré-termo com doença pulmonar crônica, crianças com doença cardíaca congênita. O NNT para esses subgrupos variou de 11 a 23.

### Avaliação econômica

Recomenda-se que as decisões sobre incorporação de novas tecnologias levem em consideração as melhores evidências científicas quanto à sua eficácia e segurança. No entanto, essas qualidades não são suficientes para uma tomada de decisão, uma vez que é necessário também conhecer seu alcance social e viabilidade financeira, particularmente nos países em desenvolvimento. Com relação ao palivizumabe, verifica-se que tem sido bastante discutido em que medida ele é custo-efetivo.

Wang et al. (2011) realizaram uma análise a partir das evidências de revisão sistemática com o objetivo de estimar o custo-efetividade da profilaxia com palivizumabe, em diferentes subgrupos de crianças. Treze estudos foram incluídos, após uma busca de literatura que cobriu o período de 1950 a 2009. Os autores chamam a atenção para a má qualidade dos estudos, de maneira que a verdadeira relação custo-efetividade pode variar consideravelmente em relação ao que foi por eles estimado. A análise de 16.128 subgrupos mostrou que a profilaxia com palivizumabe pode ser custo-efetiva para alguns subgrupos [considerando uma disposição para pagar até um limite de 30.000 libras/qualidade de vida ajustados por ano (QALY)]<sup>11</sup>:

- Para crianças sem doença pulmonar crônica (DPC) ou doença cardíaca congênita (DCC), os subgrupos custo-efetivos incluíram as crianças  $< 6$  semanas de idade, no início da estação de RSV, que tinham pelo menos dois outros fatores de risco e que nasceram com 24 semanas de idade gestacional ou menos.
- Para as crianças com DPC, os subgrupos custo-efetivos incluíram crianças  $< 6$  meses de idade, no início da época do RSV, que nasceram com 28 semanas gestacionais ou menos.
- Para crianças com DCC cianótica e acianótica, os subgrupos custo-efetivos incluíram crianças  $< 6$  meses de idade, no início da estação de RSV, que nasceram com 24 semanas gestacionais ou menos.

<sup>11</sup> Quality-adjusted life-year (QALY): é um índice de ganho de saúde, no qual a duração da sobrevivência é ponderada ou ajustada pela qualidade de vida do paciente durante esse período de sobrevivência. Ele tem a vantagem de incorporar mudanças tanto na quantidade (mortalidade) quanto na qualidade (morbidade) da vida. Qualidade de vida é um conceito que incorpora todos os fatores que podem impactar na vida de um indivíduo, incluindo a ausência de doenças e fatores relacionados aos aspectos físico, mental e de bem-estar social (Wang et al., 2011).

Este estudo (Wang et al., 2011) conclui que, de acordo com a atual disponibilidade de recursos financeiros do Reino Unido, o palivizumabe poderia ser custo-efetivo nos subgrupos de crianças sem DPC ou DCC, desde que elas tenham pelo menos outros dois fatores de risco, além dos limites de idade gestacional e da idade de nascimento. Os subgrupos de crianças com DPC ou DCC não precisariam necessariamente ter outros fatores de risco para ser custo-efetivo.

Em Alberta, Canadá, Lee et al. (2001) realizaram um estudo retrospectivo de hospitalizações por VSR, por meio de contato com os pais e revisão de prontuários hospitalares. O custo líquido do uso de palivizumabe foi determinado pela comparação do custo de dar a droga de novembro de 1998 a abril de 1999 com o custo de hospitalizações potencialmente evitadas. O custo da utilização de palivizumabe em 159 crianças do estudo seria 753.300 dólares. Houve 21 hospitalizações por VSR e o custo estimado do cuidado dessas crianças foi 168.888 dólares. Assumindo uma eficácia da droga de 39% em crianças com doença pulmonar crônica e 78% em recém-nascidos antes de 33 semanas de gestação e sem doença pulmonar crônica, calculou-se que o uso do palivizumabe poderia ter economizado 121.147 dólares.

Estudo realizado por Wegner et al. (2004), na Carolina do Norte, EUA, comparou os custos diretos em crianças que nasceram entre 32 a 35 semanas gestacionais, que receberam ou não palivizumabe. A amostra deste estudo de coorte incluiu 185 crianças no grupo palivizumabe e 182 no grupo controle, todas menores de 1 ano e matriculadas no Programa Medicaid. O custo foi avaliado por meio do montante pago para profilaxia com o palivizumabe e para o tratamento de infecções por VSR, realizados entre outubro de 2002 e maio de 2003. O custo médio por criança para profilaxia e tratamento no grupo que recebeu palivizumabe foi 5.117 dólares, enquanto no grupo que não recebeu o medicamento o custo individual foi 371 dólares. Ocorreram 5 hospitalizações no grupo palivizumabe e 12 no outro grupo. Não ocorreram mortes em ambos os grupos. Os autores concluem que o palivizumabe administrado a crianças que nasceram entre 32 a 35 semanas não reduz os custos diretos relacionados com internação ou cuidado ambulatorial dessas crianças.

No México, Salinas-Escudero et al. (2012) avaliaram a razão custo-efetividade incremental (RCEI) da profilaxia com palivizumabe na redução de complicações associadas ao vírus sincicial respiratório em crianças pré-termo. Analisaram grupos de crianças <29 semanas gestacionais e entre 29 e 32 semanas gestacionais, utilizando dados epidemiológicos e custos locais, considerando a perspectiva do Sistema Nacional de Saúde. A RCEI por anos de vida ganhos foi de 25.029 dólares para crianças <29 semanas gestacionais e de 29.637 dólares para crianças entre 29 e 32 semanas gestacionais. A RCEI por qualidade de vida ajustada por ano, para esses mesmos grupos de crianças, foi de 17.532 e 20.760 dólares, respectivamente. Os autores

concluem que a profilaxia com palivizumabe em crianças nascidas antes de 32 semanas gestacionais é uma alternativa custo-efetiva.

### Protocolos e políticas de cobertura

O palivizumabe foi licenciado nos EUA em junho de 1998 e na Europa em 1999 para a profilaxia de infecções pelo VSR e, desde então, vem sendo paulatinamente incorporado pelos países (Wang et al., 2008). No Brasil, ainda não foi definida uma política de cobertura para o SUS.

No Anexo 6 são apresentados os protocolos de utilização do palivizumabe elaborados pela Sociedade Brasileira de Pediatria (2011) e American Academy of Pediatrics (2009).

Foram incluídas também as políticas de cobertura de três estados brasileiros (São Paulo, 2007; Santa Catarina, sem data; Minas Gerais, 2010), além da política de cobertura dos governos do Uruguai (FNR, 2009) e do Canadá (NACI, 2003).

Dado o alto custo do medicamento, verifica-se a necessidade de estabelecer quais subgrupos de crianças poderiam de fato ser beneficiadas por uma intervenção custo-efetiva. Por isso, as recomendações variam de país para país e elas podem ser modificadas ao longo do tempo a depender de novos resultados de estudos.

De forma geral, os protocolos indicam a profilaxia com palivizumabe em crianças com alto risco para infecções por VSR, ou seja, prematuras  $\leq 35$  semanas gestacionais e ou portadoras de doença pulmonar crônica ou cardiopatia congênita. Em relação à prematuridade, é interessante observar que existem variações na indicação de acordo com a idade cronológica e a idade gestacional. Há uma tendência das políticas de cobertura em priorizar o grupo de crianças menores de um ano nascidas com idade gestacional inferior a 28 semanas.

### RECOMENDAÇÕES

Com base nas evidências disponíveis, pode-se concluir que o palivizumabe é eficaz na prevenção de internações em crianças de alto risco (prematuros  $\leq 35$  semanas gestacionais e ou portadoras de doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita). Em relação à segurança, os estudos analisados mostram que os eventos adversos associados ao palivizumabe são raros e que não houve diferenças estatisticamente significativas entre os grupos intervenção e controle.

A despeito das evidências não existe consenso em relação a seu custo-efetividade. Em alguns países, como Canadá, Reino Unido, Estados Unidos e Uruguai, políticas de cobertura foram definidas priorizando subgrupos de crianças de alto risco para infecções pelo VSR.

A grande pressão pela incorporação do palivizumabe, identificada por meio de ações judiciais, pode ter influenciado a definição de diferentes políticas de cobertura em alguns estados brasileiros, como São Paulo, Minas Gerais e Santa Catarina. Tal fato

indica a necessidade de realização de estudos nacionais de custo-efetividade e outros tipos de avaliação econômica para a definição de uma política de cobertura para o Brasil.

Vale ressaltar que o custo-efetividade da profilaxia com palivizumabe é influenciado, entre outros fatores, pelo custo local do medicamento, sendo que a inexistência de estudos nacionais impossibilita uma análise adequada para a incorporação do medicamento no âmbito do SUS.

As recomendações mais recentes da American Academy of Pediatrics e da Sociedade Brasileira de Pediatria ampliam a indicação da profilaxia com palivizumabe para crianças nascidas entre 28 e 32 semanas gestacionais menores de 6 meses de idade no início da sazonalidade.

No caso do Estado de São Paulo, sugere-se avaliar a implementação do protocolo vigente, analisar os resultados do programa por meio do acompanhamento das crianças que receberam o medicamento e realizar estudos locais de avaliação econômica que possam subsidiar a tomada de decisão.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

American Academy of Pediatrics (AAP). Committee on Infectious Diseases. Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics* 2009;124;1694-701. [Acesso em 08 de maio de 2012]. Disponível em <http://pediatrics.aappublications.org/content/124/6/1694.full.html>

Barr FE, Graham BS. 1 *Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis*. UpToDate Individual Web. Jan, 2011. [Acesso em 12 de abril de 2012]. Disponível em <http://www.uptodate.com/contents/respiratory-syncytial-virus-infection-clinical-features-and-diagnosis>

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Uso profilático do palivizumabe em crianças com alto risco para doença por vírus sincicial respiratório*. Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologia em Saúde. Ano VI, nº 15, junho de 2011. [Acesso em 09 de abril de 2012]. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos>

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos* / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 3. ed., revisada e atualizada – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 80 p. – (Série A. Normas e Manuais

Técnicos)[Acesso em 23 de janeiro de 2012]. Disponível em <http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/DiretrizesPTC.pdf>

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.

Chieffi AL, Barata RC. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. *Rev Saúde Pública* 2010; 44(3): 421-9. [Acesso em 12 de abril de 2012]. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003489102010000300005&script=sci\\_abstract&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S003489102010000300005&script=sci_abstract&lng=pt)

Coutinho ESF, Cunha GM. Conceitos básicos de epidemiologia e estatística para a leitura de ensaios clínicos controlados. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27(2):146-51. [Acesso em 08 de maio de 2012]. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rbp/v27n2/a15v27n2.pdf>

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. [Acesso em 08 de maio de 2012]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14571236> (abstract)

Fondo Nacional de Recursos (FNR). Tratamiento con Palivizumab. Normativa de Cobertura del Fondo Nacional de Recursos, abril de 2009. [Acesso em 10 de maio de 2012]. Disponível em <http://www.fnr.gub.uy/sites/default/files/NORMATIVA%20PALIVIZUMAB.pdf>

Lee S, Etches P, Robinson JL. Net cost of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis during the 1998/99 season in northern Alberta. *Pediatr Child Health* 2001;6(8):525-32. [Acesso em 10 de maio de 2012]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805588/>

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* 2009; 9:106. [Acesso em 02 de maio de 2012]. Disponível em <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/106>

National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the recommended use of monoclonal anti-RSV antibody (palivizumab). *Can Commun Dis*

Rep. 2003 Sep 15;29:1-15. [Acesso em 10 de maio de 2012]. Disponível em <http://www.collectionscanada.gc.ca/webarchives/20071122093948/http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/03vol29/index.html>

Salinas-Escudero G, Martínez-Valverde S, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O, Granados-García V, Rely K. Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico. *Salud Publica Mex* 2012;54:47-59. [Acesso em 09 de maio de 2012]. Disponível em [http://bvs.insp.mx/rsp/\\_files/File/2012/vol%2054%20No%201/7paliviz.pdf](http://bvs.insp.mx/rsp/_files/File/2012/vol%2054%20No%201/7paliviz.pdf)

Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais (SES-MG). *Resolução SES-MG nº 2417 de 16 de julho de 2010. Dispõe sobre o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a utilização do medicamento Palivizumabe em pacientes de risco em caso de infecção causada pelo vírus sincicial respiratório no âmbito do Estado de Minas Gerais*. [Acesso em 10 de maio de 2012]. Disponível em [http://www.saude.mg.gov.br/politicas\\_de\\_saude/farmacia-de-minas-1/gmex/resolucoes/Resolucao%202417%20Palivizumabe.pdf](http://www.saude.mg.gov.br/politicas_de_saude/farmacia-de-minas-1/gmex/resolucoes/Resolucao%202417%20Palivizumabe.pdf)

Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina (SES-SC). Superintendência de Vigilância em Saúde. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para utilização de palivizumabe na prevenção da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório*. [Acesso em 10 de maio de 2012]. Disponível em [http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com\\_content&view=article&id=600:programa-de-prevencao-da-infeccao-causada-pelo-virus-sincicial-respiratorio&catid=246:documentos-diaf](http://portalses.saude.sc.gov.br/index.php?option=com_content&view=article&id=600:programa-de-prevencao-da-infeccao-causada-pelo-virus-sincicial-respiratorio&catid=246:documentos-diaf)

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*. DOE nº 131, de 14/07/2007, Poder executivo, Seção I. [Acesso em 12 de abril de 2012]. Disponível em [ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpssesp/bibliote/.../E\\_RS-249\\_130707.pdf](ftp://ftp.saude.sp.gov.br/ftpssesp/bibliote/.../E_RS-249_130707.pdf)

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). *Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR)*, 2011. [Acesso em 21 de abril de 2012]. Disponível em [http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes\\_manejo\\_infec\\_vsr\\_versao\\_final1.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/diretrizes_manejo_infec_vsr_versao_final1.pdf)

Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sánchez PJ, Steichen J, Givner LB, Jennings TL, Top FH Jr, Carlin D, Connor E: 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. [Acesso em 08 de maio de 2012]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9493805?dopt=Abstract>

The IMpact-RSV Study Group. Palivisumab, a humanised respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalisation from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102(3):531-7. [Acesso em 08 de maio de 2012]. Disponível em <http://pediatrics.aappublications.org/content/102/3/531.abstract>

Vieira, SE et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2001;43(3):125-31. [Acesso em 12 de abril de 2012]. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652001000300002&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0036-46652001000300002&script=sci_abstract)

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 (Sao Paulo)* 2007; 62(6):709-16. [Acesso em 12 de abril de 2012]. Disponível em [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-59322007000600009&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-59322007000600009&script=sci_arttext)

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* 2008; 12(36). [Acesso em 02 de maio de 2012]. Disponível em <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1236.pdf>

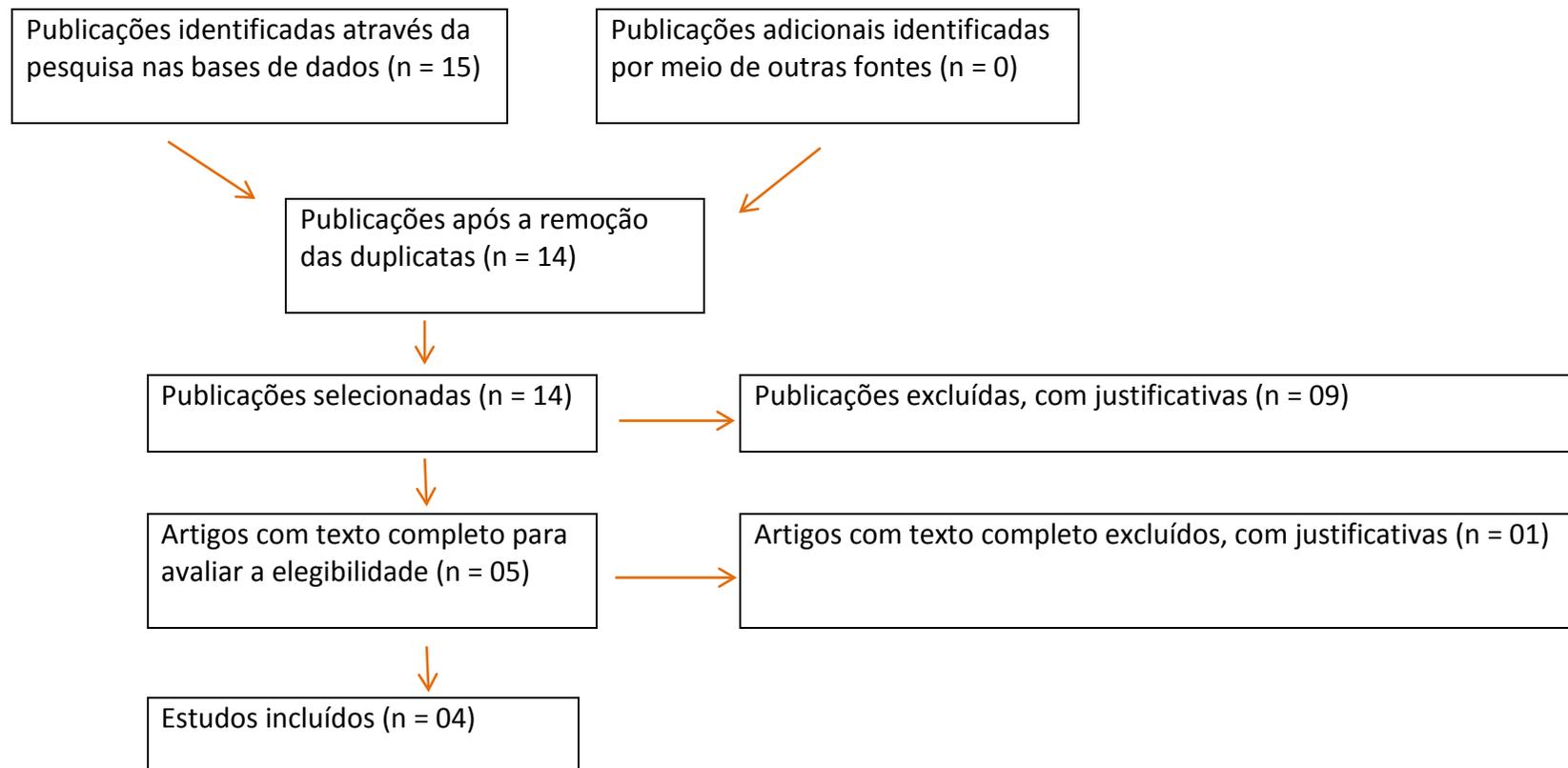
Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess* 2011;15(5). [Acesso em 12 de abril de 2012]. Disponível em <http://www.hta.ac.uk/execsumm/summ1505.htm>

Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W, et al. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics* 2004;114(6):1612-9. [Acesso em 10 de maio de 2012]. Disponível em <http://pediatrics.aappublications.org/content/114/6/1612.full.pdf+html>

## ANEXO 1. Apresentação da estratégia de busca.

Base de dados	Termos utilizados
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)	Portal da Anvisa, item “medicamentos” - acesso ao Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS).  <a href="http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos">http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Medicamentos</a>
Biblioteca Cochrane via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS)	Utilizando-se o termo palivizumab – acesso a revisão sistemática.  <a href="http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&amp;searchExp=palivizumab&amp;lang=pt">http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&amp;searchExp=palivizumab&amp;lang=pt</a>
Center for Reviews and Dissemination (CRD)	No site, item “our databases” e depois “go to databases”, utilizando-se o termo palivizumab em “quick search” – acesso a avaliações econômicas, avaliações de tecnologias em saúde e revisões sistemáticas.  <a href="http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/">http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/</a>
PubMed	"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]))  <a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>
Embase	Utilizando-se o termo palivizumab. <a href="http://www.embase.com/">http://www.embase.com/</a>
Nice	Utilizando-se o termo palivizumab. <a href="http://www.nice.org.uk/">http://www.nice.org.uk/</a>
SciELO	Acesso aos dados utilizando-se os termos Vírus Sincicial Respiratório e Vírus Sincicial Respiratório Humano. <a href="http://www.scielo.org/php/index.php">http://www.scielo.org/php/index.php</a>

**ANEXO 2a. Fluxograma da seleção dos estudos.**



## ANEXO 2b. Apresentação de motivos para os estudos excluídos.

Base de dados	Estudo	Motivo da exclusão
Biblioteca Cochrane	Wang Elaine EL, Tang Nancy. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 03, Art. No. CD001725. DOI: 10.1002/14651858.CD001725.pub3	Não se refere a palivizumabe.
	Fuller Hannah L, Del Mar Chris B. Immunoglobulin treatment for respiratory syncytial virus infection. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 03, Art. No. CD004883. DOI: 10.1002/14651858.CD004883.pub4	Não se refere a palivizumabe.
	Ventre Kathleen, Haroon Munib, Davison Caroline. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 03, Art. No. CD005150. DOI: 10.1002/14651858.CD005150.pub3	Não se refere a palivizumabe.
	Liet Jean-Michel, Ducruet Thierry, Gupta Vineet, Cambonie Gilles. Heliox inhalation therapy for bronchiolitis in infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 03, Art. No. CD006915. DOI: 10.1002/14651858.CD006915.pub4	Não se refere a palivizumabe.
	Robinson Karen A, Odelola Olaide A, Saldanha Ian J, Mckoy Naomi A. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: <i>The Cochrane Library</i> , Issue 03, Art. No. CD007743. DOI: 10.1002/14651858.CD007743.pub2	Análise baseada em um único estudo não publicado, com disponibilidade apenas de resumo e pôster apresentado em congresso. Leitura do texto completo.
PubMed	Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RM, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, Griffin MP; Motavizumab Cardiac Study Group. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. <i>Pediatr Res</i> . 2011	Compara palivizumabe com motavizumab.

	Aug;70(2):186-91.	
	Kusuda S, Takahashi N, Saitoh T, Terai M, Kaneda H, Kato Y, Ohashi A, Watabe S, Joh-o K, Hirai K. Survey of pediatric ward hospitalization due to respiratory syncytial virus infection after the introduction of palivizumab to high-risk infants in Japan. Kusuda S, Takahashi N, Saitoh T, Terai M, Kaneda H, Kato Y, Ohashi A, Watabe S, Joh-o K, Hirai K. <i>Pediatr Int</i> . 2011 Jun;53(3):368-73.	Trata-se de um survey.
SciELO	Gomes Évelim L. F. D., Postiaux Guy, Medeiros Denise R. L., Monteiro Kadma K. D. S., Sampaio Luciana M. M., Costa Dirceu. Chest physical therapy in infant bronchiolitis: randomized controlled trial. <i>Rev. bras. fisioter</i> . [serial on the Internet]. [cited 2012 May 13].	Não se refere a palivizumabe.
	Salomão Junior JB et al. Vírus respiratório sincicial humano em crianças hospitalizadas por infecções agudas das vias aéreas inferiores. <i>J Pediatr (Rio J)</i> . 2011;87(3):219-224.	Refere-se a prevalência do VSR em crianças de 0 a 6 anos internadas em São José do Rio Preto (leitura do abstract).
Embase	Shadman KA, Wald ER. A review of palivizumab and emerging therapies for respiratory syncytial virus. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2011 Nov;11(11):1455-67. Epub 2011 Aug 11.	Esta revisão discute o desenvolvimento de outras drogas e vacina (leitura do abstract).

### ANEXO 3. Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas e metanálise.

Parâmetros	Morris et al., 2009	Wang et al., 2008	Checchia et al., 2011
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	S	S	S
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa ou sensibilizada?	S	S	N (limitada a MEDLINE, EMBASE e Current Contents).
Os estudos primários apresentavam qualidade metodológica adequada para a pergunta?	S	S	P (incluiu também estudos com nível de evidência menor, 2B).
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	S	S	S
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	S	S	N (alguns apresentam IC largo, particularmente no desfecho mortalidade).
O estudo apresentou estimativa de precisão para os efeitos do tratamento / exposição?	S	S	S
O desfecho apresentado pelo estudo é relevante clinicamente?	S	S	S
Os potenciais conflitos de interesse foram declarados?	S, sem conflito	S, sem conflito	S, estudo financiado por Med Immune, LLC, fabricante do palivizumabe. Dois dos autores trabalham e outros dois foram pagos por esta empresa.

S=sim; N=não; P=parcialmente

## ANEXO 4. Avaliação do informe técnico

<b>Título do informe:</b> Uso profilático do palivizumabe em crianças com alto risco para doença por vírus sincicial respiratório.	
<b>Instituição que o elaborou:</b> Anvisa	
<b>Informações preliminares</b>	
1.Há dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais?	S
2.Os autores foram identificados?	S
3.Há declaração de conflitos de interesse?	N
4.Foi informado se houve revisão externa?	N
5.Há um resumo executivo em linguagem não técnica?	P
Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários:	
<b>Por quê?</b>	
6.Há referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC?	N
7.A pergunta a que o PTC está destinado a responder é estruturada, explícita e sensível?	S
Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários:	
<b>Como?</b>	
8.Foram fornecidos detalhes suficientes sobre as fontes de informações e estratégias de busca utilizadas?	S
9.As etapas e critérios utilizados na busca foram adequados?	S
9.1.Estratégias de busca	S
9.2.Bases de dados	S
9.3.Período de tempo	S
9.4.Restrição de idioma	S
9.5.Uso de estudos primários	S
9.6.Outros tipos de fontes de informação	S
9.7.Lista de referência completa dos estudos incluídos	S
9.8.Critérios de inclusão	S
9.9.Critérios de exclusão	S
10. São fornecidas informações suficientes referentes à avaliação e interpretação das informações e dados selecionados?	S
10.1. Todos os estudos relevantes foram considerados?	S

10.2. Os métodos de avaliação da qualidade das evidências foram descritos?	N
10.3. Os resultados do PTC foram claramente apresentados? (ex. tabela de resultados, etc.)	S
10.4. O autor do PTC utilizou medidas de resultado apropriadas de acordo com a tecnologia avaliada (RR, RRR, NNT, OR, etc.), além de medidas de significância e precisão (valor de P e Intervalo de Confiança)?	S
Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários:	
<b>Outros aspectos</b>	
11. Os resultados dos estudos incluídos foram discutidos?	S
12. As conclusões/recomendações do PTC foram claramente descritas?	S
13. As recomendações do autor apresentam relevância clínica e política, de acordo com as dimensões da prática clínica, pesquisa e tomada de decisão?	S
14. Há recomendações para ações futuras?	S
Caso responda parcialmente ou não, registrar comentários:	
15. Os resultados e recomendações são aplicáveis a que contextos?	Subgrupos de crianças de maior risco.

S=sim; N=não; P=parcialmente

## ANEXO 5. Resultados do informe técnico e revisões sistemáticas.

Estudos	Tipo de estudo/ população	Desfechos	Resultados	Limitações
Anvisa, 2011.	<p>PTC, com o seguinte PICO:</p> <p>POPULAÇÃO de estudo compreendeu bebês prematuros ou crianças com menos de 2 anos de idade apresentando alguma das seguintes condições: cardiopatias, doenças neuromusculares, doenças pulmonares e imunodeficiência.</p> <p>INTERVENÇÃO avaliada foi o palivizumabe na dose de 15 mg/kg.</p> <p>COMPARADO a placebo ou não intervenção.</p> <p>OUTCOMES foram mortalidade, redução do número de internações, redução do número de internações em UTI e necessidade de ventilação mecânica.</p> <p>Análise baseada em 2 estudos: 1 revisão sistemática (Wang et al. 2008) e 1 revisão sistemática com metanálise (Morris et al. 2009).</p>	<p>Mortalidade</p> <p>Redução do número de internações</p> <p>Redução do número de internações em UTI</p> <p>Necessidade de ventilação mecânica</p>	<p><b>Wang et al.</b></p> <p>Baseado em 2 ensaios clínicos randomizados IMpact (1998) e de Feltes et al (2003), ambos considerados de alta qualidade.</p> <p><b>Hospitalização:</b> entre as crianças pré-termo (<math>\leq 35</math> semanas) ou crianças com DPC houve redução de 55% (IC95% 38 a 72%; <math>p=0,0004</math>), sendo o NNT= 17; entre as crianças com cardiopatia congênita houve redução de 45% (IC95% 23 a 67%; <math>p=0,003</math>), sendo o NNT=22.</p> <p><b>Morris et al.</b></p> <p>Incluiu 6 estudos, dos quais 3 relativos ao palivizumabe: IMpact (1998) e de Feltes et al (2003), Subramanian et al (2008)</p> <p><b>Hospitalização:</b> o RR foi 0,50 (IC95% 0,38 a 0,66; <math>p=0,00001</math>; <math>i^2=0\%</math>); nas crianças nascidas entre 32 e 35 semanas houve redução de 80% nas hospitalizações devido ao VSR (<math>p=0,002</math>); o NNT foi igual a 20 (IC95% 14 a 33).</p> <p><b>Admissão em UTI:</b> RR=0,29 (IC95% 0,14 a 0,59; <math>p=0,0007</math>; <math>i^2=57,3</math>), sendo o NNT=20 (IC95% 9 a</p>	<p>Morris et al., um dos estudos usou a droga via intravenosa e não intramuscular como nos outros estudos.</p>

			30).  <b>Mortalidade:</b> não mostrou diferença significativa.	
Morris et al., 2009	<p>Revisão sistemática com metanálise.</p> <p>O objetivo primário deste estudo foi determinar o impacto da RSV-IGIV e palivizumab sobre o risco de hospitalização por vírus sincicial respiratório. Os objetivos secundários foram determinar se essas terapias diminuem o risco de infecção por VSR, admissão em terapia intensiva, ventilação mecânica e mortalidade na população infantil de alto risco.</p> <p>Foram selecionados 6 estudos de alta qualidade, sendo 3 relativos ao uso de imunoglobulinas anti-VSR e 3 de palivizumabe.</p> <p>Ensaio clínico randomizado controlado e duplo cego sobre o uso de palivizumabe 15mg/kg:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Subramanian et al., 1998: 22 tratados e 20 controles (prematuros com doença pulmonar crônica);</li> <li>- IMpact-RSV study group, 1998: 1002 tratados e 500 controles (prematuros com doença pulmonar crônica);</li> <li>- Feltes et al., 2003: 639 tratados e 648 controles (prematuros com doença cardíaca congênita).</li> </ul>	<p>Hospitalização</p> <p>Infecção por VSR</p> <p>Admissão em UTI</p> <p>Ventilação mecânica</p> <p>Mortalidade</p> <p>Eventos adversos</p>	<p><b>Hospitalização:</b></p> <p>RR= 0,50 (IC95% 0,38 a 0,66), P &lt; 0,00001; <math>\chi^2=0,67</math>; P = 0,70; <math>I^2= 0\%</math>).</p> <p>NNT=20 (IC95% 14 a 33).</p> <p>IMpact-RSV study group: na análise de subgrupos, crianças abaixo de 35 semanas de idade gestacional apresentaram RR=0,2 (0,09 a 0,46); P=0,0001.</p> <p>IMpact-RSV study group: redução de 80% na hospitalização de crianças nascidas entre 32 e 35 semanas de gestação (P = 0,002).</p> <p><b>Admissão em UTI:</b></p> <p>RR 0,29 (IC95% 0,14 a 0,59), P=0,0007; <math>\chi^2=2,34</math>; P=0,13; <math>I^2=57,3\%</math>.</p> <p>NNT= 20 (IC95% 9 a 30).</p> <p><b>Ventilação mecânica</b> (Diferença estatisticamente não significativa; P=0,91).</p> <p><b>Infecção por VSR</b> (Diferença estatisticamente não significativa; p=0,33).</p> <p><b>Mortalidade</b> (Baixa em todos os grupos e maioria das mortes não estava relacionada com infecção</p>	

			<p>pelo VSR ou com profilaxia por palivizumabe; <math>p=0,19</math>).</p> <p><b>Eventos adversos:</b> Palivizumab parece ser seguro e não se associou com quaisquer eventos adversos graves em qualquer um dos ensaios. No entanto, na vigilância pós-comercialização, esteve raramente associado com reações anafilática (&lt;1 em 100.000 pacientes) e de hipersensibilidade (1 em 1.000 doentes). Estas reações podem ser mais comuns quando palivizumab é utilizado em uma segunda repetição do esquema profilático.</p>	
Wang et al. 2008	<p>Revisão sistemática e avaliação econômica.</p> <p>Objetivos: revisar a efetividade e custo-efetividade de palivizumab para a prevenção do vírus sincicial respiratório em crianças e analisar os fatores prognósticos para determinar se subgrupos podem ser identificados com diferenças importantes em custo-efetividade.</p> <p>Foram selecionados 7 estudos de alta qualidade (2 ensaios clínicos, 1 revisão sistemática sobre efetividade e 4 revisões sistemáticas sobre aspectos econômicos).</p> <p>Para análise sobre efetividade foram selecionados 2 ensaios clínicos randomizados controlados e duplo cegos sobre o uso de palivizumabe 15</p>	<p>Hospitalização Admissão em UTI Ventilação mecânica Mortalidade Eventos adversos</p>	<p><b>Impact</b></p> <p><b>Hospitalização:</b> Redução de 55% (IC95% 38 a 72%), sendo 4,8% internações no grupo palivizumabe e 10,6% no grupo controle (<math>p=0,0004</math>).</p> <p>Na análise de subgrupos:</p> <p>Crianças pré-termo com doença pulmonar crônica apresentaram uma redução de 78% (IC95% 66 a 90; <math>p=0,001</math>).</p> <p>Crianças com doença pulmonar crônica apresentaram uma redução de 39% (IC95% 20 a 58; <math>p=0,038</math>).</p> <p><b>Dias de hospitalização/100 crianças</b> (36,4 no</p>	

	<p>mg/kg, comparado a placebo:</p> <p>- IMPact, 1998: crianças até 6 meses de idade nascidas com <math>\leq</math> 35 semanas de gestação ou crianças até 2 anos com displasia broncopulmonar que tiveram necessidade de tratamento nos últimos 6 meses.</p> <p>- Feltes et al., 2003: crianças até 24 meses de idade, com doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa e doença cardíaca congênita não operada ou parcialmente corrigida.</p>		<p>grupo palivizumabe vs 62,6 no controle; <math>p &lt; 0,001</math>);</p> <p><b>Admissão em UTI</b> (1,3% no grupo palivizumabe vs 3% no controle; <math>p &lt; 0,026</math>).</p> <p><b>Ventilação mecânica</b> (diferença não significativa entre os grupos; <math>p = 0,280</math>).</p> <p><b>Feltes et al.</b></p> <p><b>Hospitalização:</b></p> <p>Redução de 45% (IC95% 23 a 67), sendo de 5,3% no grupo palivizumab e 9,7% no grupo controle (<math>p = 0,003</math>).</p> <p>Redução de 29% em crianças com doença cardíaca cianótica, sendo de 5,6% no grupo palivizumab e 7,9% no grupo controle (<math>p = 0,285</math>).</p> <p>Redução de 58% em crianças com doença cardíaca não cianótica, sendo 5% no grupo palivizumabe e 11,8% no grupo controle (<math>p = 0,003</math>).</p> <p>Teste de interação mostrou não haver diferença entre os grupos de doença cianótica e acianótica.</p> <p><b>Dias de hospitalização/100 crianças</b> (57,4 no grupo palivizumabe e 129,0 no controle; redução de 56%; <math>p = 0,003</math>).</p>	
--	---	--	--	--

			<p><b>Ventilação mecânica</b> (diferença não significativa entre os grupos; <math>p=0,282</math>).</p> <p><b>Mortalidade em ambos os estudos:</b> Baixa em todos os grupos e maioria das mortes não estava relacionada com infecção pelo VSR ou com profilaxia por palivizumabe.</p> <p><b>Eventos adversos em ambos os estudos:</b> Não houve relato de maior incidência de efeitos adversos em comparação a placebo.</p>	
Checchia et al., 2011	<p>Revisão sistemática com metanálise.</p> <p>Objetivo: avaliar o impacto da profilaxia com palivizumab em mortalidade e morbidade associadas com vírus respiratório sincicial em recém-nascidos de alto risco (&lt;35 semanas de idade gestacional, doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita).</p> <p>Foram selecionados os 10 estudos abaixo (aproximadamente 15.000 crianças, sendo cerca de 12.000 nos estudos que abordaram mortalidade). Destes, 5 foram financiados por indústria.</p> <p>Feltes et al., 2003: ensaio clínico randomizado, nível 1B, América do Norte e Europa (n=1287);</p> <p>Grimaldi et al., 2004: coorte prospectiva com controles históricos, nível 2B, França (n=69);</p> <p>Henckel et al., 2004: coorte prospectiva com</p>	Mortalidade Hospitalização	<p><b>Mortalidade:</b></p> <p>Todas as crianças pré-termo: Peto OR=0,30 (IC95% 0,17 a 0,55; <math>p&lt;0,001</math>).</p> <p>Pré-termo com doença pulmonar crônica: Peto OR=0,83 (IC95% 0,13 a 5,25; <math>p=0,42</math>).</p> <p>Pré-termo <math>\leq</math> 32 semanas de gestação: Peto OR=0,25 (IC95% 0,13 a 0,49; <math>p\leq 0,001</math>).</p> <p>Pré-termo entre 32 e 35 semanas de gestação: Peto OR=0,22 (IC95% 0,03 a 1,89; <math>p=0,085</math>).</p> <p>Crianças com doença cardíaca congênita: Peto OR=0,78 (IC95% 0,44 a 1,39; <math>p=0,202</math>).</p> <p><b>Hospitalização:</b></p> <p>Todas as crianças pré-termo: Peto OR=0,35 (IC95% 0,25 a 0,47; <math>p&lt;0,001</math>); NNT=16 (14-20).</p>	7 estudos com qualidade mais baixa (estudos de coorte).

	<p>controles históricos, nível 2B, Suécia (n=837);</p> <p>IMPACT, 1998: ensaio clínico randomizado, nível 1B, América do Norte e Europa (n=1502);</p> <p>Kusuda et al., 2006: coorte retrospectiva, nível 2B, Japão (n=6242);</p> <p>Mitchell et al., 2006: coorte retrospectiva com controles históricos, nível 2B, Canadá (n=907);</p> <p>Pedraz et al., 2003: coorte prospectiva com controles históricos, nível 2B, Espanha (n=3502);</p> <p>Perez et al., 2004: coorte prospectiva, nível 2B, Espanha (n=29);</p> <p>Subramanian et al., 1998: ensaio clínico randomizado, nível 1B, Estados Unidos (n=42);</p> <p>Wegner et al., 2004: coorte retrospectiva, nível 2B, Estados Unidos (n=367).</p>		<p>Pré-termo com doença pulmonar crônica: Peto OR=0,33 (IC95% 0,11 a 0,97; p=0,044); NNT=11 (8-259).</p> <p>Pré-termo &lt;= 32 semanas de gestação: Peto OR=0,28 (IC95% 0,21 a 0,36; p&lt;=0,001) ; NNT=14 (13-16).</p> <p>Pré-termo entre 32 e 35 semanas de gestação: Peto OR=0,26 (IC95% 0,11 a 0,62; p=0,002) ; NNT=18 (15-35).</p> <p>Crianças com doença cardíaca congênita: Peto OR=0,52 (IC95% 0,34 a 0,80; p=0,003) ; NNT=23 (17-56).</p>	
--	--	--	--	--

## Anexo 6. Recomendações de associações médicas e políticas de cobertura.

Instituição	Recomendação
Sociedade Brasileira de Pediatria, 2011.	<p>Recomendações para receber 5 doses de palivizumabe:</p> <p><b>PREMATURIDADE</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>– Pré-termo com IG &lt; 28 semanas e 6 dias de idade gestacional, sem DPC, estando com menos de 12 meses de idade no início do período de sazonalidade do VRS;</li><li>– Pré-termo entre 29 e 31 semanas e 6 dias de idade gestacional, sem DPC, estando com menos de 6 meses de idade no início da sazonalidade;</li><li>– Acima de 32 semanas o pré-termo é um grupo de maior risco para morbidade respiratória do que os recém-nascidos de termo, mas não existe evidência de ensaios clínicos randomizados que forneça subsídios consistentes o suficiente para recomendar a profilaxia com palivizumabe.</li></ul> <p><b>DOENÇA PULMONAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Crianças &lt; 2 anos com DPC, que necessitaram de tratamento nos 6 meses anteriores ao início do período de sazonalidade: oxigênio inalatório, diuréticos, broncodilatador, corticoesteróide inalatório.</li></ul> <p>Lembrar: repetir na 2ª estação se ainda estiver sob tratamento.</p> <p><b>DOENÇA CARDIACA</b></p>

	<p>- Crianças &lt; 2 anos com cardiopatia crônica que: necessite tratamento da IC ou tenha HP moderada-grave ou com doença cardíaca cianótica Lembrar: Repetir na 2ª estação se ainda estiver sobre tratamento; Cirurgia com by-pass: realizar dose pós-operatória</p> <p>CONSIDERAR USO:</p> <p>– Lactentes nascidos com 32 até 34,6 semanas de idade gestacional, apresentando um ou mais fatores de risco, nascidos três meses antes ou durante o período sazonal de VSR: fazer no máximo três doses.</p> <p>– Lactentes com doença neuromuscular ou anomalia congênita de vias aérea.; usar no máximo cinco doses durante o primeiro ano de vida.</p> <p>– Lactentes gravemente imunodeprimidos: fazer uso de cinco doses iniciando no primeiro mês do período sazonal.</p> <p>OUTRAS SITUAÇÕES</p> <p>Atualmente não há evidência que suporte indicação de profilaxia com palivizumabe para as seguintes situações:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fibrose cística;</li> <li>• Transplante de órgãos sólidos;</li> <li>• Síndrome de Down;</li> <li>• Doenças neuromusculares ou anomalias congênitas da via aérea.</li> </ul>
<p>American Association of Pediatrics, 07/09/2009.</p>	<p>A Academia Americana de Pediatria publicou uma declaração sobre o uso de palivizumabe em novembro de 1998 (Pediatrics 1998; 102(5):1211-16), revisado em dezembro de 2003 (Pediatrics 2003; 112(6 pt1):1442-46) e um relatório técnico foi publicado por Meissner HC, Long SS. Pediatrics 2003;112(6 pt 1):1447-52. A publicação de 2009 atualiza e substitui a recomendação de 2003.</p> <p>- As recomendações permanecem inalteradas para crianças com cardiopatia congênita (DCC), doença pulmonar crônica da prematuridade (DPC) e nascidas antes de 32 semanas e 0 dias de gestação.</p> <p>- Independentemente do mês em que a primeira dose é administrada, a recomendação para um número máximo de 5 doses para todas as</p>

	<p>localizações geográficas é enfatizada para crianças com alteração hemodinâmica significativa: DCC, DPC ou nascidas antes de 32 semanas e 0 dias de gestação .</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Um número máximo de 3 doses é recomendado para crianças com a idade gestacional de 32 semanas e 0 dias até 34 semanas e 6 dias sem alteração hemodinâmica significativa.</li> <li>- Fatores de risco para doenças graves em crianças nascidas entre 32 semanas e 0 dias, e 34 semanas e 6 dias de gestação foram modificados para incluir apenas: criança frequente creches ou 1 ou mais irmãos ou outras crianças menores de 5 anos que vivem permanentemente como agregado familiar.</li> <li>- Crianças com idade gestacional de 32 semanas e 0 dias até 34 semanas e 6 dias nascidos antes de 3 meses do início da temporada de RSV ou a qualquer momento durante toda a temporada de RSV estão qualificados para profilaxia sob as novas recomendações se eles têm pelo menos 1 destes 2 fatores de risco.</li> <li>- Crianças nascidas entre 32 semanas e 0 dias até 34 semanas e 6 dias de gestação que se qualificarem para profilaxia sob as novas recomendações deverão receber profilaxia somente até eles chegarem a 90 dias de idade ou um máximo de 3 doses (o que ocorrer primeiro).</li> </ul>
<p>Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Resolução SS 249/SP, 13/07/2007.</p>	<p>Critérios para receber palivizumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças menores de um ano de idade que nasceram prematuras (idade gestacional menor ou igual a 28 semanas), após alta hospitalar;</li> <li>- Crianças menores de 2 anos de idade, portadores de patologia congênita com repercussão hemodinâmica importante ou com doença pulmonar crônica da prematuridade, que necessitaram tratamento nos 6 meses anteriores ao período de sazonalidade do VSR.</li> </ul>
<p>Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, sem data (cita bibliografia de 22 de novembro de 2009).</p>	<p>Critérios para receber palivizumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças menores de 12 meses de idade que nasceram prematuras (idade gestacional menor ou igual a 28 semanas), após alta hospitalar;</li> <li>- Crianças menores de 12 meses de idade, portadoras de patologia congênita com repercussão hemodinâmica importante: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Estar recebendo medicação para controlar a insuficiência cardíaca congestiva ou;</li> <li>b. Apresentar hipertensão pulmonar de grau moderado ou severo ou;</li> </ul> </li> </ul>

	<p>c. Apresentar cardiopatia congênita cianótica.</p> <p>Para este caso, o médico solicitante deve possuir especialidade em cardiologia.</p> <p>- Crianças menores de 2 anos de idade portadoras de doença pulmonar grave que fizeram tratamento nos 6 meses anteriores ao período de sazonalidade (oxigênio, diurético, broncodilatador, corticóide inalatório).</p> <p>A liberação de Palivizumabe ocorrerá no máximo para 2 sazonalidades, sendo que para solicitação de uma segunda sazonalidade (apenas para os portadores de doença pulmonar grave), deve ser enviado novo processo com relato médico atual informando se persiste a doença pulmonar.</p>
<p>Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, 16 de julho de 2010.</p>	<p>Critérios para receber palivizumabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças menores de 6 meses de idade que nasceram prematuras (idade gestacional menor ou igual a 28 semanas);</li> <li>- Crianças menores de 6 meses de idade, portadoras de patologia congênita com repercussão hemodinâmica importante ou com doença pulmonar crônica da prematuridade.</li> </ul>
<p>Fondo Nacional de Recursos – FNR, Governo Federal do Uruguai, abril de 2009.</p>	<p>CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- crianças menores de 2 anos com Doença Pulmonar Crônica que necessitaram de tratamento com oxigênio, broncodilatadores, diuréticos, ou corticoides nos 6 meses anteriores ao início da estação do VRS ou que receberam alta durante a mesma.</li> <li>- crianças menores de 1 ano com cardiopatias congênitas com alteração hemodinâmica significativa que apresentem: insuficiência cardíaca em tratamento; hipertensão pulmonar moderada – grave; hipoxemia crônica.</li> <li>- crianças prematuras nascidas com 28 semanas de gestação ou menos, menores de 1 ano de idade no início da estação do VRS ou que receberam alta durante a mesma.</li> </ul>

	<p>CRITÉRIOS A SEREM DISCUTIDOS DE FORMA INDIVIDUALIZADA PELO FONDO NACIONAL DE RECURSOS:</p> <p>- crianças prematuras nascidas entre 29 e 35 semanas de gestação que tenham 6 ou menos meses de idade no início da estação do VRS ou que receberam alta durante a mesma e que apresentem malformações das vias aéreas ou doença neuromuscular.</p>
<p>Canadá, National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on the recommended use of Monoclonal anti-RSV antibody (palivizumab), 2003.</p>	<p>Recomenda que seja usado apenas antes e durante o inverno para um máximo de cinco doses, como se segue:</p> <p>PREMATUROS: bebês nascidos com 32 semanas de gestação ou menos, &lt;6 meses de idade cronológica no início ou durante o inverno, estação em que eles correm mais risco de infecção por RSV.</p> <p>CRIANÇAS COM DOENÇA PULMONAR: menores de 24 meses de idade com displasia broncopulmonar/doença pulmonar crônica, que necessitou de oxigenioterapia e ou tratamento clínico para VSR nos últimos 6 meses ou outras doenças pulmonares com necessidade de terapia de oxigenioterapia (por exemplo, aspiração recorrente).</p> <p>CRIANÇAS COM DOENÇA CARDÍACA: menores de 24 meses de idade com doença do coração hemodinamicamente significativa.</p> <p>CRIANÇAS EM COMUNIDADES REMOTAS: nascidas com menos de 35 semanas gestacionais, com menos de 6 meses de idade no início da temporada de inverno e que vivem em comunidades remotas do norte, de acordo com uma avaliação do acesso aos cuidados médicos e outros fatores conhecidos que podem aumentar o risco da doença.</p>