

USO PROFILÁTICO DO PALIVIZUMABE EM CRIANÇAS COM ALTO RISCO PARA DOENÇA POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

Resumo

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um dos principais agentes etiológicos envolvidos nas infecções respiratórias no primeiro ano de vida, podendo ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade. Cerca de 40 a 60% das crianças são infectadas pelo vírus no primeiro ano de vida, e mais de 95% já foram infectados aos 2 anos de idade. Na grande maioria das crianças, a infecção evolui como um resfriado comum, no entanto, cerca de 25% dessas crianças podem apresentar, em seu primeiro episódio, um quadro de bronquiolite ou pneumonia, inclusive necessitando de internação hospitalar por dificuldade respiratória aguda.

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 são a população de maior risco para desenvolver doença mais grave. Esse grupo de crianças possui bronquíolos de menor diâmetro, sistema imunológico menos desenvolvido e recebem menor quantidade de anticorpos maternos transplacentários, tornando-se mais suscetíveis à ação do vírus. Estes fatores de risco têm impactos significativos, elevando consideravelmente o percentual de internação hospitalar para patamares entre 10 a 15%.

Estratégias de imunização ativa para o controle da infecção pelo VSR têm sido testadas. Embora existam algumas vacinas em desenvolvimento, ainda não existe vacina contra o VSR licenciada para uso populacional. O anticorpo monoclonal humanizado palivizumabe tem se mostrado eficaz na prevenção das doenças graves pelo VSR.

O presente boletim buscou evidências para esclarecer se o uso profilático do palivizumabe, em crianças com alto risco para doença por VSR, é eficaz e seguro no cenário brasileiro. Para isso, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE, *The Cochrane Library*, *Tripdatabase* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD).

Dentre os achados, foi verificado que a administração de palivizumabe reduz a incidência de hospitalizações e admis-

sões em UTI por VSR, sem redução estatisticamente significativa na incidência de ventilação mecânica ou mortalidade. O palivizumabe mostrou-se seguro e não foi associado a nenhum evento adverso grave nos estudos.

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) is a major etiological agent involved in respiratory infections in the first year of life, accounting for up to 75% of bronchiolitis and 40% of pneumonia episodes during RSV season. Over half of all infants (about 40 to 60%) are infected in their first year of life and more than 95% have been infected by the age of two. In most children, the infection evolves like a common cold; however, about 25% of children exposed to RSV for the first time may have signs or symptoms of bronchiolitis or pneumonia, in some cases requiring hospitalization for acute respiratory distress.

Infants under six months old, especially premature infants less than 35 weeks gestational age or infants with chronic lung disease and heart disease are the population most at risk for developing more severe disease. This group of children has bronchioles with smaller diameter, less developed immune system and receive fewer transplacental maternal antibodies becoming more susceptible to virus action. These risk factors have significant impacts, raising considerably the rate of hospitalization for heights between 10 to 15%.

Strategies for active immunization for the control of RSV infection have been tested. Although some vaccines are under development, there is no RSV vaccine licensed for use in population. The humanized monoclonal antibody palivizumab is effective in preventing serious RSV disease.

This bulletin sought evidence to clarify whether the prophylactic use of palivizumab in children at high risk for RSV infection is effective and safe in the Brazilian context. To do so, searches were performed in MEDLINE, *The Cochrane Library*, *Tripdatabase* and *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) databases.

Among the findings, it was found that the administration of palivizumab reduces the incidence of hospitalizations and ICU admissions due to RSV, with no statistically significant reduction in the incidence of mechanical ventilation or mortality. Palivizumab was safe and was not associated with any serious adverse event in either study.

Situação Clínica

O vírus sincicial respiratório (VSR) pertence à família *Paramyxoviridae*, gênero *Pneumovirus*, subgrupos A e B. São vírus envelopados com glicoproteínas F (de fusão) e G (de ligação). A classificação em subgrupos A e B está embasada nas variações da proteína G^{1,2}.

O VSR é o causador de infecções agudas do trato respiratório em indivíduos de todas as idades, sendo um dos principais agentes etiológicos envolvidos nas infecções respiratórias no primeiro ano de vida^{3,4,5}. As manifestações clínicas variam de acordo com a idade e estado de saúde do paciente, e se a infecção é primária ou secundária³.

Na maioria das crianças, a infecção evolui como um resfriado comum e cerca de 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 casos⁴.

Os sintomas iniciais incluem febre, coriza, tosse e chiado. Com a progressão da doença, há um aumento do chiado, tosse e dispnéia, com hiperinsuflação torácica, tiragem, taquipnéia e cianose. Algumas crianças também desenvolvem faringite ou otite média aguda⁶.

Embora o VSR possa causar infecções graves em crianças saudáveis, as mais importantes ocorrem em crianças prematuras, imunocomprometidas e naquelas com alguma doença associada, tais como displasia broncopulmonar ou doenças cardíacas congênitas. Outros fatores de risco envolvem desmame precoce, exposição ao tabaco, idade inferior a seis meses, condição sócio-econômica baixa e ser do sexo masculino⁶. Nos adultos, podem ser considerados ainda como fatores de risco as deficiências no sistema imunológico, asma grave, doença cardiopulmonar, residir em altitude acima de 2.500m, institucionalização e, nos idosos, doença pulmonar crônica ou incapacidade funcional³.

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^{4,3}.

Adultos saudáveis também são infectados repetidamente ao longo da vida e normalmente têm sintomas restritos ao trato respiratório superior. Estima-se que quase todas as crianças já tenham sido infectadas pelo VSR até os dois anos de idade. A reinfeção é comum e parece não conferir proteção completa contra a doença, mesmo na presença de titulação significativa de anticorpos específicos³.

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 vírus³. 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 (intervalo de 2-8 dias)³.

O diagnóstico da infecção por VSR pode ser feito clinicamente, com razoável precisão. As características clínicas que embasam o diagnóstico incluem a idade (menor de 12 meses), doença do trato respiratório inferior - que tem como complicação mais freqüente 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 broncoalveolar ou aspirado traqueal deve ser obtido³.

O diagnóstico definitivo é realizado pelo isolamento do vírus em células HEp-2. Identificação da morfologia da placa típica com formação de sincício e realização da imunofluorescência confirmam o diagnóstico³.

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 específico³.

O diagnóstico diferencial da infecção pelo VSR inclui vírus parainfluenza, vírus influenza e adenovírus em crianças; influenza em idosos, e da parainfluenza em pacientes imunocomprometidos³.

Epidemiologia

Em países de clima temperado, o VSR tem uma sazonalidade definida, ocorrendo principalmente durante o outono e o inverno⁶. Em climas tropicais e subtropicais, os surtos sazonais geralmente estão associados à estação chuvosa³. 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, entre abril e maio em São Paulo e Minas Gerais e entre maio e julho na Bahia⁶.

Em São Paulo, um estudo prospectivo revelou que 62,7% das crianças foram hospitalizadas com infecção no trato respiratório inferior; destas, 56,4% eram de etiologia viral, e em 52,4% destes casos o VSR foi identificado⁶. Outro estudo brasileiro, publicado em 2001, indicou que a infecção pelo VSR foi a principal causa de mortalidade em crianças menores de 5 anos de idade, especialmente entre os bebês com menos de 11 meses, em um serviço de saúde específico⁶.

Tecnologia

O palivizumabe, cujo registro foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 1999, está indicado para prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em pacientes pediátricos com alto risco para doença por VSR. A segurança e eficácia foram estabelecidas em crianças prematuras (menos de 35 semanas de idade gestacional), em crianças portadoras de displasia broncopulmonar sintomática e em portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa 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 que, no Brasil, ocorre em diferentes períodos, dependendo da região. Em geral, 5 doses são suficientes para promover proteção durante a sazonalidade inteira⁴, no entanto, o período de infecção pelo VSR pode variar conforme a região, como por exemplo: na cidade do Rio de Janeiro, ele ocorreria entre março e maio, entre abril e maio em São Paulo e Minas Gerais e entre maio e julho na Bahia⁶. Neste sentido, cada estado ou região pode estabelecer o período ideal para início da administração do imunobiológico, considerando as peculiaridades climáticas que podem variar de acordo com a diversidade do território brasileiro.

A Academia Americana de Pediatria recomenda que a imunoprofilaxia com palivizumabe deva ser considerada para bebês e crianças jovens com displasia broncopulmonar, prematuros e com doenças cardíacas congênicas relevantes⁷.

A Associação Médica Brasileira, por meio das Sociedades de Pediatria e de Tisiologia, recomenda a profilaxia da infecção grave por VSR de acordo com o risco avaliado, que se segue:

1) uso altamente recomendado para crianças menores de dois anos com displasia broncopulmonar (DPC – Doença Pulmonar Crônica) com tratamento nos seis meses anteriores ao início da estação viral; prematuros com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas, sem DPC com idade até 12 meses; crianças menores de dois anos com cardiopatia congênita cianótica ou cardiopatias com hipertensão pulmonar severa ou em tratamento para insuficiência cardíaca congestiva;

2) recomendado para crianças nascidas entre 29 e 32 semanas de gestação, sem DPC, com idade até seis meses antes do início da estação viral; prematuros nascidos com idade gestacional entre 33 e 35 semanas devem ter sua indicação avaliada individualmente, se apresentarem dois ou mais fatores de risco⁴.

No Reino Unido, os protocolos terapêuticos disponíveis aos profissionais de saúde recomendam a prescrição de palivizumabe para crianças que estão em risco particularmente alto, mas não a todas que atendem à indicação prevista na bula do medicamento. O protocolo se baseia mais no baixo custo-efetividade da profilaxia, quando esta é aplicada a todos os pacientes elegíveis, sob o ponto de vista da indicação aprovada no registro, do que nas evidências de maior efetividade entre os grupos de risco sugeridos.

Atualmente, o palivizumabe tem sido objeto de diversos processos judiciais que solicitam produtos não disponibilizados pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Numa pesquisa realizada com dados de ações judiciais cadastradas entre 1º de janeiro e 31 de dezembro de 2006, movidas no estado de São Paulo, o palivizumabe figura entre os medicamentos que geraram mais de 30 processos contra o Estado, de um total de 3.007 processos judiciais relativos a 2.712 pacientes⁸. Na lista de medicamentos mais solicitados, o palivizumabe ocupa a oitava posição, com 70 processos judiciais ajuizados no ano analisado⁸. A maioria dos processos destina-se a garantir o acesso a medicamentos caros, de introdução recente na prática médica e, portanto, com pouco acúmulo de experiência no uso. Em 2006, o estado de São Paulo, com o cumprimento das decisões judiciais da Comarca de São Paulo Capital, gastou 65 milhões de reais para atender a cerca de 3.600 pessoas. Em compensação, no mesmo ano, com o Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional do Ministério da Saúde, foram gastos 838 milhões de reais para atender a 380 mil pessoas. Isso significa que foram gastos aproximadamente 18 mil reais por paciente de ação judicial naquele ano, enquanto para o atendimento do Programa de Medicamentos Excepcionais o gasto por paciente foi de 2,2 mil reais⁸.

Opções Terapêuticas

Dados epidemiológicos sugerem que crianças com alta titulação de anticorpos maternos neutralizadores do VSR desenvolvem doenças menos severas, embora os anticorpos

não previnam a infecção. Este achado e estudos pilotos indicam que injeções mensais intravenosas de imunoglobulina são seguras e efetivas em diminuir a severidade das infecções subsequentes pelo VSR, conduzindo ao desenvolvimento de agentes imunoproláticos para a infecção pelo VSR⁷.

Além do palivizumabe, são citados como alternativas profiláticas:

- Motavizumabe — potente anticorpo neutralizador do VSR, derivado do palivizumabe. Publicado em 2010, um ensaio randomizado fase III comparou o motavizumabe e o palivizumabe em 6.635 crianças prematuras. Ambos os grupos tiveram baixas taxas de hospitalização devido ao VSR (1,4 e 1,9% respectivamente). A taxa de efeitos adversos foi similar nos dois grupos, mas os efeitos adversos cutâneos foram mais frequentes entre os submetidos ao motavizumabe (7%) frente ao palivizumabe (5%). O motavizumabe ainda não foi licenciado pela agência sanitária estadunidense, *Food and Drug Administration* – FDA⁷ e também não possui registro na Anvisa.
- SRV-IG — a imunoglobulina do VSR é uma globulina policlonal hiperimune preparada de doadores com altos níveis séricos de anticorpos neutralizadores do VSR. Não tem registro na Anvisa. Em ensaios controlados, o uso da SRV-IG foi responsável pela redução de 41 a 63% das hospitalizações associadas ao VSR nas crianças de alto risco. Contudo, seu uso foi associado ao aumento da morbidade e da mortalidade em crianças com doenças cardíacas congênitas. Adicionalmente, como um produto sanguíneo, RSV-IG tem o potencial de alterar a resposta imunológica a certas vacinas de vírus vivo atenuado (sarampo, caxumba, varicela, rubéola), interferindo na resposta imunológica esperada. Por estes motivos, sua utilização não é mais disponibilizada⁷.

Vacinas com VSR atenuados estão sendo desenvolvidas e testadas, mas são necessários mais estudos para que seja produzida uma vacina bem tolerada por bebês de um ou dois meses de idade⁷.

Ensaio realizado em adultos, idosos, gestantes e crianças com idade maior ou igual a 12 meses têm sido bem sucedidos em demonstrar alguma elevação nos níveis de anticorpos com o emprego de vacinas para variantes F e G do VSR, mas sem apresentar efetividade clínica significativa. A utilidade desta pesquisa abordando bebês é limitada por questões relacionadas à segurança⁷.

Não existe tratamento específico para a infecção pelo VSR. São recomendadas medidas de suporte como hidratação (através da amamentação, se possível) e oxigenoterapia, quando indicada. Essas medidas podem ser feitas no am-

bulatório para os pacientes sem dificuldade respiratória e com boa aceitação da via oral, ou no hospital quando estas condições não estiverem presentes, e nos casos de crianças com até dois meses de idade⁴.

Evidências

A busca por evidências sobre a eficácia do palivizumabe na profilaxia da infecção pelo vírus sincicial foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via *Pubmed*), *The Cochrane Library* (via *Bireme*), *Tripdatabase* e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD). As estratégias de busca utilizadas encontram-se no [Anexo 1](#).

Com base nas recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria, a população de interesse compreendeu bebês prematuros ou crianças com idade inferior a dois anos, com pelo menos uma das seguintes condições: cardiopatias, doenças neuromusculares, doenças pulmonares e imunodeficiência.

A intervenção avaliada foi palivizumabe em dose de 15mg/Kg, no período sazonal, contra placebo ou não intervenção.

Os desfechos de eficácia e segurança elencados para elaboração deste boletim foram: mortalidade (em número de óbitos), redução do número de internações, redução do número de internações em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI) e necessidade de ventilação mecânica.

A estratégia de busca foi limitada a estudos de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados, publicados em inglês, português e espanhol, até abril de 2011, utilizando-se termos abrangentes, de forma a captar um maior número de artigos. Foram excluídas revisões que tratavam de grupos específicos fora do escopo do boletim, estudos que avaliaram palivizumabe para o tratamento e não profilaxia, revisões narrativas, revisões de estudos observacionais, protocolos de revisões sistemáticas e estudos cujo texto completo não estava disponível.

Para elaboração deste boletim, foram selecionados dois estudos: uma revisão sistemática com meta-análise, estudo que possuía a busca mais recente (*Morris et al.*, 2009)⁹ e uma avaliação de tecnologias em saúde com revisão sistemática (*Wang et al.*, 2008)¹⁰. Em ambos os estudos os autores declaram não possuírem conflitos de interesse. A busca por ensaios clínicos randomizados não identificou estudos mais recentes do que aqueles já incluídos nas revisões selecionadas.

De modo geral, as duas revisões selecionadas demonstraram que a profilaxia com palivizumabe foi eficaz para os desfechos de redução do número de internações e redução do número de admissões em UTI (com exceção para o subgrupo de crianças com doença cardíaca

congenita, segundo um dos estudos). Entretanto, para os desfechos de mortalidade e necessidade de ventilação mecânica, as evidências disponíveis até o momento não comprovam redução significativa.

Foi encontrada uma atualização da avaliação de tecnologias em saúde de Wang *et al.*, realizada em 2011, no entanto, a busca realizada nesse estudo não identificou novos ensaios clínicos randomizados, além daqueles utilizados no estudo de 2008¹¹. As revisões excluídas estão apresentadas no [Anexo 2](#).

Wang *et al.*, 2008¹⁰

O estudo realizado por Wang *et al.* (2008)¹⁰ teve como objetivo determinar a efetividade do palivizumabe na prevenção de infecções por VSR em crianças.

Baseou-se em dois ensaios clínicos randomizados (IMPact¹² e Feltes¹³), que compararam palivizumabe 15mg/Kg à placebo. Um dos estudos foi realizado em crianças com idade menor ou igual a 6 meses, nascidas prematuramente (≤ 35 semanas gestacionais), ou crianças com idade menor ou igual a 24 meses, com doença pulmonar crônica da prematuridade (DPC - anteriormente chamada de displasia broncopulmonar) tratada nos últimos 6 meses. O segundo estudo foi realizado em crianças com idade menor ou igual a 24 meses com doença cardíaca congênita hemodinamicamente significativa não operada ou parcialmente corrigida. O tempo de seguimento foi de 150 dias. Ambos os estudos foram considerados de alta qualidade.

O estudo comparou cinco doses de palivizumabe de 15mg/Kg por via intramuscular a cada 30 dias, com placebo, durante os meses de maior incidência do VSR. O desfecho primário foi taxa de hospitalização por VSR comprovada (sorologia+) e os desfechos secundários foram tempo de hospitalização, utilização de oxigênio suplementar, permanência de UTI, utilização de ventilação mecânica e eventos adversos.

A profilaxia com palivizumabe em prematuros ou crianças com DPC resultou em uma redução significativa do risco de hospitalização por VSR: 55% (IC 95%, 38%-72%; $p=0.0004$), sendo 4.8% (48/1002) no grupo palivizumabe e 10.6% (53/500) no grupo placebo (NNT=17). Entre as crianças com cardiopatia congênita, a profilaxia reduziu em 45% (IC 95%, 23%-67%; $p=0.003$) o risco de hospitalização por VSR: 5.3% (34/639) no grupo palivizumabe e 9.7% (63/648) no grupo placebo (NNT=22).

Ambos os ensaios utilizados nesse estudo reportaram redução nos dias de hospitalização. O risco de admissão em UTI e o número de dias de internação em UTI foram significativamente reduzidos em crianças prematuras e crianças com doença pulmonar crônica, mas não em

crianças com doença cardíaca congênita. Em um dos ensaios clínicos randomizados¹², foram reduzidos os dias de hospitalização e dias de hospitalização por infecções respiratórias, entretanto, os dias de ventilação mecânica e dias de hospitalização por causas não respiratórias não foram reduzidos. O segundo ensaio clínico randomizado¹³ reportou redução significativa nos dias de utilização de oxigênio suplementar, mas a redução não foi significativa quanto à admissão em UTI, dias de hospitalização em UTI e necessidade de ventilação mecânica.

Não houve evidência de que o palivizumabe estivesse associado a uma maior frequência de eventos adversos ou a eventos adversos graves. Os eventos reportados mais frequentemente foram reações no local de injeção, febre e nervosismo. Não houve diferença significativa nas taxas de mortes.

Morris *et al.*, 2009⁹

A meta-análise de Morris *et al.* (2009)⁹ teve como objetivo principal a determinação do impacto da administração de palivizumabe e de imunoglobulina contra VSR (RSV-IGIV) no risco de hospitalização relacionada ao VSR. Os objetivos secundários foram determinar se a terapia com anticorpos diminui o risco de infecção por VSR, admissão em UTI, ventilação mecânica e mortalidade em populações de alto risco. Foi realizada análise de subgrupo para crianças prematuras, com doença pulmonar crônica e com doença cardíaca congênita, para o desfecho de hospitalização por VSR.

A busca na literatura foi abrangente e realizada por dois revisores independentes. Os critérios de inclusão e exclusão de artigos foram definidos *a priori* e a qualidade dos estudos foi avaliada utilizando-se a escala de Jadad¹⁴.

Dentre as 397 referências potencialmente relevantes identificadas na busca, apenas 6 atenderam aos critérios de inclusão e foram incluídas na meta-análise. Destas, 3 foram estudos utilizando RSV-IGIV (fora do escopo deste boletim) e 3 utilizando palivizumabe (total de 1.663 indivíduos randomizados nos grupos de tratamento – Tabela 1). Dois dos três estudos realizados com palivizumabe já haviam sido utilizados na revisão de Wang *et al.* (2008)¹² e o terceiro, Subramanian *et al.* (1998)¹⁵, foi um estudo de fase I/II, no qual o fármaco foi administrado por via intravenosa ao invés de intramuscular. A inclusão deste último na meta-análise pode ter interferido na qualidade dos resultados obtidos.

Subramanian *et al.* (1998)¹⁵ utilizaram escalonamento de doses em diferentes braços de tratamento. A meta-análise considerou apenas os resultados do braço cuja posologia foi de 15mg/Kg.

Tabela 1: Características dos estudos

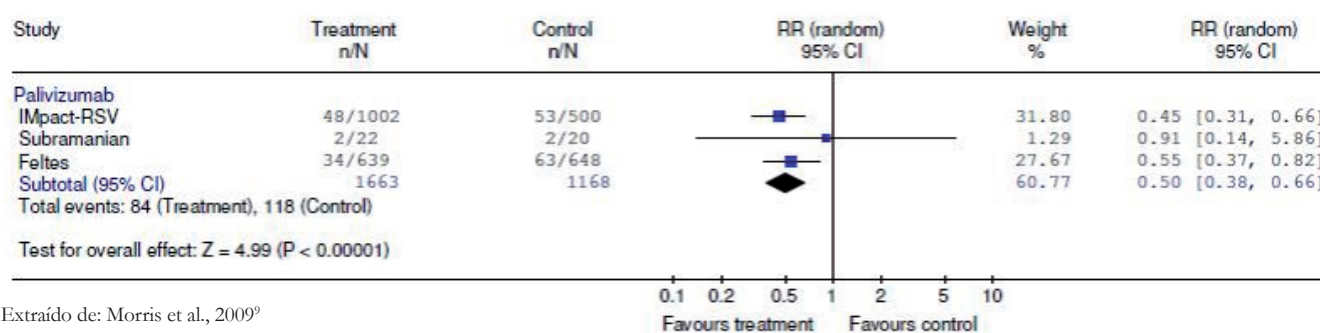
Características dos estudos					
Estudo	Intervenção	# Tratados	# Controles	População	Duplo Cegamento
Subramanian 1998	Palivizumabe 15mg/Kg	22	20	Prematuros, DPC	Sim
IMPACT 1998	Palivizumabe 15mg/Kg	1002	500	Prematuros, DPC	Sim
Feltes 2003	Palivizumabe 15mg/Kg	639	648	Doença cardíaca congenita	Sim

Extraído de: Morris *et al.*, 2009⁹

Com relação ao desfecho de hospitalização por doença por VSR confirmada, a Figura 1 ilustra o resultado dos efeitos da profilaxia com palivizumabe. O risco relativo (RR) para o grupo controle foi 0,50 (IC 95%, 0,38-0,66; $p < 0,00001$,

$i^2=0\%$). Apenas um estudo examinou especificamente o efeito do palivizumabe em crianças nascidas entre 32 e 35 semanas de idade gestacional e mostrou uma redução de 80% nas hospitalizações relacionadas ao VSR ($p=0,002$)¹². O número necessário para tratar (NNT) com palivizumabe

Figura 1: Efeito do palivizumabe na hospitalização por VSR



Extraído de: Morris *et al.*, 2009⁹

para prevenir uma hospitalização foi 20 (IC 95%, 14-33).

A Tabela 2 ilustra o efeito da profilaxia com palivizumabe nos desfechos secundários de admissão em UTI, ventilação mecânica, infecção por VSR e mortalidade. O uso de palivizumabe resultou em uma diminuição significativa da admissão em UTI (RR=0,29; IC 95%, 0,14-0,59; $p=0,0007$;

$i^2=57,3\%$). O NNT para prevenir uma admissão em UTI foi 20 (IC 95%, 9-30). Um estudo avaliou o impacto de palivizumabe na infecção por VSR, mas não encontrou redução significativa para este desfecho. Tampouco houve redução significativa no risco de ventilação mecânica ou mortalidade pela profilaxia com anticorpos.

Tabela 2: Medidas de desfechos primários e secundários com profilaxia versus placebo

Medida de desfecho	RR Profilaxia com quaisquer anticorpos	
	RR Profilaxia com quaisquer anticorpos	RR Palivizumabe
Hospitalização por VSR	0,53 (0,43-0,66), $p < 0,00001$	0,50 (0,38-0,66); 3 ^{11,12,14} estudos, 1663 tratados, $p < 0,00001$
Internação em UTI	0,39 (0,21-0,70), $p = 0,002$	0,29 (0,14-0,59); 2 ^{11,12} estudos, 1641 tratados, $p = 0,0007$
Ventilação Mecânica	0,76 (0,43-1,36), $p = 0,36$	1,10 (0,20-6,09); 2 ^{11,12} estudos, 1641 tratados, $p = 0,91$
Infecção por VSR	0,78 (0,60-1,01), $p = 0,06$	0,45 (0,09-2,22); 1 ¹⁴ estudo, 22 tratados, $p = 0,33$
Mortalidade	0,95 (0,55-1,65), $p = 0,86$	0,71 (0,42-1,19); 2 ^{11,12} estudos, 1641 tratados, $p = 0,19$

Extraído de: Morris *et al.*, 2009⁹

Em análise estratificada, bebês nascidos com menos de 35 semanas de gestação e aqueles com DPC e doença cardíaca congênita apresentaram redução significativa no risco de hospitalização por VSR. Para o grupo dos prematuros houve uma tendência de maior benefício. O risco relativo para hospitalização de prematuros recebendo palivizumabe foi de 0,2 (0,09-0,46; $p=0,0001$),

entretanto, apenas um estudo apresentou dados para esta análise¹².

A taxa de mortalidade geral foi baixa e a maioria das mortes foi por causas não relacionadas à profilaxia ou à infecção por VSR. O RR de mortalidade em pacientes recebendo palivizumabe foi avaliado por dois estudos, em 1.641 pacientes tratados, apresentando resultado de 0,71 (0,42-1,19; $p=0,19$).

Os eventos adversos associados ao palivizumabe foram raros e nenhum evento adverso específico mostrou-se estatisticamente mais significativo nos grupos de tratamento quando comparados aos de controle.

Informações Econômicas

A) Estudos de avaliação econômica

Foi realizada busca na base de dados MEDLINE (via *Pubmed*), com o objetivo de identificar os estudos de custo-efetividade mais recentes publicados na literatura.

Foi analisada a revisão sistemática de Wang *et al.* (2008)¹⁰, que teve como objetivos:

1) fazer uma revisão sistemática das evidências sobre efetividade clínica e sobre o custo-efetividade da utilização do palivizumabe na profilaxia do VSR em crianças, identificando os subgrupos com importantes diferenças de custo-efetividade;

2) criar um modelo de custo-efetividade da utilização do palivizumabe na profilaxia do VSR em crianças;

3) procurar fatores prognósticos para infecção por VSR, com vistas a identificar subgrupos nos quais haja uma boa diferença nos resultados de custo-efetividade.

Foram selecionados 21 estudos para esta revisão sistemática. Destes, 3 eram revisões sistemáticas e 18 eram estudos de avaliação econômica primária. Estes estudos reportaram razões de custo-efetividade em diferentes bases: custo por ano de vida ganho, custo por hospitalização evitada, custo por QALY (anos de vida ajustados pela qualidade). Todas as 3 revisões sistemáticas chegaram à conclusão que o palivizumabe não é custo-efetivo se utilizado para todos os pacientes previstos em sua bula, entretanto, sua utilização em crianças com alto risco é justificável.

As razões de custo-efetividade incrementais entre os 18 estudos variaram de £25.800 a £404.900 libras por ano de vida ganho e de £3.200 a £1.489.700 libras por QALY. Para crianças com doenças coronarianas, as taxas variaram de £5.300 a £7.900 libras por ano de vida ganho e de £7.500 a £68.700 libras/QALY. O principal motivo para as discrepâncias supracitadas foram as diferentes taxas de mortalidade assumidas para o VSR nos diferentes estudos.

Dada a grande heterogeneidade dos resultados encontrados nos estudos levantados pela revisão sistemática, o autor decidiu construir um novo modelo para avaliar o custo-efetividade, em termos de QALY, do palivizumabe na profilaxia do VSR. O modelo foi chamado de BrumEE (*Birmingham Economic Evaluation*)¹⁰. O estudo seguiu crianças

com alto risco e que tiveram VSR pela primeira vez. A perspectiva utilizada no estudo foi a do sistema de saúde do Reino Unido. O horizonte temporal utilizado foi de uma vida inteira. Foi utilizada uma taxa de desconto de 3,5% ao ano, tanto para os custos quanto para os benefícios, e uma simulação de Monte Carlo para avaliar o impacto das incertezas. Os resultados foram expressos em libras/QALY e libras/ano de vida ganho.

Os resultados obtidos pelo modelo BrumEE¹⁰ foram de £454.100 libras/QALY para as crianças sem DPC, £63.800 libras/QALY para crianças com DPC e £79.800/QALY para crianças com cardiopatias crônicas. Em termos de anos de vida ganhos, £446.100 libras para as crianças sem DPC, £62.600 libras para crianças com DPC e £78.400 libras para crianças com cardiopatias crônicas. Assim como os outros estudos incluídos na revisão sistemática, os resultados do modelo demonstraram que o palivizumabe não é custo-efetivo, considerando a totalidade dos pacientes para os quais ele é indicado e uma disposição a pagar de £30.000 libras/QALY. Análises de subgrupo demonstraram que a profilaxia com palivizumabe pode ser custo-efetiva em crianças com diagnóstico muito específico. Podemos destacar dois subgrupos:

- crianças com DPC, menores de 3 meses, no início da doença e que tenham nascido com menos de 30 meses de gestação;
- crianças com DPC, menores de 6 meses, no início da doença e que tenham nascido com menos de 24 meses de gestação.

Os autores apontaram algumas limitações, tais como a falta de evidências robustas sobre alguns parâmetros, os custos de seqüelas que foram derivados de um único estudo, as utilidades das crianças com cardiopatias crônicas foram consideradas as mesmas das crianças sem cardiopatias crônicas e as crianças com cardiopatias crônicas ou DPC foram consideradas como tendo expectativas de vida normais.

Em 2010, foi publicado outro estudo como complemento deste¹¹, tendo como objetivo fazer uma análise mais robusta dos subgrupos. O estudo chegou à conclusão que existem alguns subgrupos de pacientes, com determinados diagnósticos, para os quais a utilização do palivizumabe se torna custo-efetiva.

Outra revisão sistemática¹⁶, publicada em 2011, chegou a resultados semelhantes aos das revisões feitas por Wang *et al.*, ou seja, o palivizumabe não é custo-efetivo quando utilizado para a totalidade dos pacientes que possuem indicações de uso previstas em sua bula, porém, análises de subgrupos apontaram para razões de custo-efetividade mais favoráveis

em determinados grupos de pacientes. Assim como a revisão de Wang *et al.* (2008), a taxa de mortalidade foi o fator de maior impacto nos diferentes resultados encontrados pela revisão sistemática. Os autores declararam conflito de interesse.

B) Custo de tratamento:

Utilizando-se o custo de um frasco de 100mg adquirido no Reino Unido, informado na revisão sistemática, de £600,10 libras ou R\$1.593,33 reais e, considerando que uma criança toma cinco doses, o custo de tratamento, transformado para reais, seria de R\$7.966,66^a.

No Brasil, o preço máximo ao consumidor (ICMS 18%) de um mesmo frasco de 100mg é de R\$5.915,69. Como o medicamento não é disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS), este é o valor máximo que pode ser cobrado de um paciente, atualmente. Considerando que o medicamento pode ser incorporado pelo SUS, o governo passaria a adquirir o medicamento pelo valor máximo de R\$3.236,09 pelo mesmo frasco, considerando o preço fabricante (ICMS 18%) de R\$4.279,41 e a aplicação do CAP (Coeficiente de Adequação de Preços), que atualmente é de 24,38%.

A Tabela 3 traz a comparação dos custos de tratamento no Reino Unido com o custo de tratamento atual, já que o medicamento não é incorporado ao SUS, e o custo de tratamento caso o medicamento fosse incorporado ao SUS:

Tabela 3: Diferença entre custo de tratamento no Brasil e Reino Unido

Custo de um frasco	Custo tratamento ^b	Diferença (%)
Custo de um frasco no Reino Unido	R\$ 7.966,66	-
Brasil (sem incorporação)	R\$ 29.578,45	+271,28%
Brasil (com incorporação)	R\$ 16.180,45	+103,10%

A Tabela acima mostra a enorme diferença existente entre os custos de tratamento no Brasil e no Reino Unido. Se os diversos estudos analisados pela revisão sistemática apontam para uma razão de custo-efetividade fora dos parâmetros do Reino Unido, essas diferenças de preços encontradas em ambos os países podem contribuir para tornar esta razão de custo-efetividade, no Brasil, ainda mais pobre do que a encontrada no Reino Unido, podendo, inclusive, transformar razões de custo-efetividade favoráveis, como foi o caso de alguns subgrupos com diagnósticos específicos, em razões desfavoráveis. Para saber o real valor das razões de custo-efetividade incrementais, seria

necessária a elaboração de um estudo de custo-efetividade com parâmetros brasileiros.

Discussão e Considerações Finais

A profilaxia com palivizumabe é clinicamente eficaz para a prevenção de infecção grave do trato respiratório inferior causada por VSR em crianças de alto risco e que implique em hospitalização. Esta conclusão baseou-se em dois ensaios clínicos randomizados: o IMpact-RSV¹², que encontrou uma redução de 55% na hospitalização de prematuros sem doença pulmonar crônica ou crianças com doença pulmonar crônica; e o Feltes *et al.*¹³, que reportou uma redução de 45% na hospitalização por VSR para crianças com doença cardíaca coronariana. Há alguma evidência de que a profilaxia seja particularmente eficaz em prematuros¹⁰.

Em termos de custo-efetividade, a profilaxia com palivizumabe não representa um valor aceitável tendo como base limiares de disposição a pagar abaixo de £60.000/QALY (o limite atual do Reino Unido é cerca de £30.000/QALY), quando utilizado sem exceções em prematuros sem doença pulmonar crônica ou crianças com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca coronariana. Esta conclusão é coerente com a maioria dos estudos de avaliação econômica anteriores, especialmente quando apenas um efeito de curto prazo da infecção por VSR é considerado. No entanto, o modelo utilizado na revisão mostrou que a profilaxia com palivizumabe pode ser custo-efetiva para alguns subgrupos, tais como os recém-nascidos prematuros com doença pulmonar crônica¹⁰.

O custo-efetividade da profilaxia com palivizumabe é afetado pelo custo do medicamento, tempo de internação e pelas sequelas que a infecção por VSR pode causar, em adição às taxas de hospitalização e mortalidade da infecção por VSR¹⁰.

Para os desfechos de eficácia escolhidos na pergunta de pesquisa proposta por este boletim, a administração de palivizumabe mostrou-se efetiva na redução do número de internações e admissões em UTI por VSR, com NNT=20 (IC95%, 14-33). Para os desfechos de número de óbitos e incidência de ventilação mecânica, os estudos não demonstram redução estatisticamente significativa^{9, 10}. Embora tenha sido proposto avaliar também outros grupos de alto risco (crianças com imunodeficiência e doenças neuromusculares), não foram encontrados dados relevantes para estes subgrupos. O palivizumabe mostrou-se seguro e não foi associado a nenhum evento adverso grave em nenhum dos estudos avaliados, inclusive para pacientes com doença cardíaca congênita^{9, 10}.

Devido ao alto custo do palivizumabe, os guias nacionais e internacionais^{10, 12, 17} restringem as recomendações de uso

^a Taxa de câmbio de R\$ 2,655112/Libra, calculada através de uma média aritmética das taxas de câmbio de venda compreendidas entre os dias 03/02/2011 e 03/05/2011, extraídas do site do Banco Central do Brasil no dia 04/05/2011 (www.bcb.gov.br).

^b Considerando que uma criança toma cinco doses conforme o estudo desenvolvido pela Health Technology Assessment (HTA)

apenas aos subgrupos de maior risco, para os quais as evidências de efetividade são mais fortes⁹. As revisões sistemáticas já publicadas chegaram à conclusão que o palivizumabe não é custo-efetivo se utilizado para todos os pacientes previstos em sua bula, apontando para um benefício maior apenas para um grupo específico de pacientes. Sua utilização em crianças com alto risco é justificável, entretanto, novos estudos podem definir melhor os grupos de pacientes mais susceptíveis a beneficiarem-se com a profilaxia.

Até o momento, o palivizumabe foi avaliado apenas em estudos randomizados controlados, em grupos específicos de crianças, gerando poucas evidências de boa qualidade (obtidas a partir de dois ensaios clínicos fase III) que comprovem a redução da necessidade de hospitalização por VSR nas populações de estudo, com relativa segurança. Dessa forma, a despeito do alto número de ações judiciais envolvendo a aquisição do palivizumabe, é importante que se preconize o uso racional do produto nos sistemas de saúde, priorizando-se as crianças com maior risco.

Referências

- 1- Silva LH, Spilki FR, Riccetto AG, Baracat EC, Arns CW. Vírus respiratório sincicial humano e metapneumovírus humano. *Rev HCPA* 2009; 29(2):139-146.
- 2- Lourenção LG, Junior JB, Rahal P, Souza FP, Zanetta DM. Infecções pelo Vírus Sincicial Respiratório em crianças. *Pulmão RJ* vol.14(1) 2005.
- 3- Barr FE, Graham BS. 1 Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. UpToDate Individual Web. Jan, 2011.
- 4- http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=89&id_detalhe=2223&tipo_detalhe=S. Acesso em 08/04/2011.
- 5- 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.
- 6- Calegari T, Queiroz DA, Yokosawa J, Silveira HL, Costa LF, Oliveira TF, *et al.* Clinical-epidemiological evaluation of respiratory syncytial virus infection in children attended in a public hospital in midwestern Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2005; 9(2):156-61. Epub 2005 Aug 18.
- 7- Barr FE, Graham BS. 2 Respiratory syncytial virus infection: Prevention. UpToDate Individual Web. Sep, 2010.
- 8- Chieffi AL, Barata RC. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. *Rev Saúde Pública* 2010; 44(3): 421-9.
- 9- Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infectious Diseases* 2009; 9:106.
- 10- 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).
- 11- 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).
- 12- American Academy of Pediatrics. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants (The IMPact-RSV Study Group). *Pediatrics* 1998; 102:531-7.
- 13- Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, *et al.* Palivizumab Prophylaxis reduces hospitalisation due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143:540.
- 14- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, *et al.* Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17(1):1-12.
- 15- Subramanian KN, Weisman LE, Rhodes T, Ariagno R, Sanchez 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; 17:110-115.
- 16- Maarten B, Bont L, Rovers M. The Cost-Effectiveness of Palivizumab in the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A Systematic Review. *Current Respiratory Medicine Reviews* 2011; 7: 203-212.
- 17- Academia Brasileira de Pediatria. Recomendações para a Prevenção da Doença Respiratória Grave pelo Vírus Sincicial Respiratório. Disponível em: http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=89&id_detalhe=2223&tipo_detalhe=S. Acesso em: 28 abr 2011.

Em destaque**8th HTAi Annual Meeting**

Temos o prazer de informar que o 8^o encontro da Sociedade Internacional *Health Technology Assessment International* – HTAi (Avaliação de Tecnologias em Saúde Internacional) será realizado, pela primeira vez, na América Latina. O evento, que está sendo organizado pelo Ministério da Saúde em parceria com a Sociedade HTAi, ocorrerá no Hotel Intercontinental na cidade do Rio de Janeiro, sendo a pré-conferência nos dias 25 e 26 de junho e a conferência entre os dias 27 a 29 de junho de 2011.

O 8th HTAi Annual Meeting 2011 abordará o tema “avaliação de tecnologias em saúde para sustentabilidade dos sistemas de saúde”. Serão realizadas diversas discussões em painéis coordenados por *experts* de agências de ATS internacionais, bem como *workshops*, sessões de pôsteres e apresentações orais.

Para a conferência, foram aprovados trabalhos científicos de 44 diferentes países. A maioria dos resumos é da América Latina e Caribe (499 trabalhos científicos), seguido pela Europa (193 trabalhos), Ásia (69 trabalhos), América do Norte (48 trabalhos), Oceania (13 trabalhos) e África (6 trabalhos).

O evento contará com 170 apresentações orais e 649 exibições de pôsteres. As apresentações orais estão distribuídas da seguinte forma: 27% na área de estudos clínicos, 19% estudos econômicos, 26% prática e política de saúde, 17% métodos de ATS e 11% em outras áreas.

Convidamos a todos para compartilhar experiências e conhecimentos sobre ATS no 8th HTAi Annual Meeting 2011.

Não percam esta oportunidade única!

Para maiores informações, os interessados devem acessar o site no endereço <http://www.htai2011.org>.

Expediente**Redação**

Aline Silveira Silva
Edilberto Bonfim
Gustavo Cunha Garcia
Luciana Massad Fonsêca
Márcia de Oliveira Fernandes
Maria de Fátima Medeiros de Cerqueira
Misani Akiko Kanamota Ronchini

Colaboradores

Cynthia Magluta
Márcia Pinto
Maria A. S. Mendes Gomes
Maria Elisabeth Lopes Moreira
Marisa da Silva Santos
Monica Akissue de Camargo Teixeira Cintra
Saint Clair Gomes

Núcleo Editorial

Alexandre Lemgruber Portugal d'Oliveira
Clarice Alegre Petramale
Martha Regina de Oliveira
Flávia Tavares Silva Elias

Conselho Consultivo

Afrânio Lineu Kritsky
Andres Pichon-Riviere
Carlos José Coelho de Andrade
Cid Manso de Mello Vianna
Cláudia Garcia Serpa Osório
Giácomo Balbinotto Neto
Hillegonda Maria Dutilh Novaes
Lenita Wannmacher
Luis Guilherme Costa Lyra
Margareth Crisóstomo Portela
Marisa da Silva Santos
Otávio Berwanger
Ronir Raggio Luiz
Rosimary Terezinha de Almeida
Sebastião Loureiro
Suzana Alves
Thais Queluz

Institucional da Anvisa

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa
SIA Trecho 5, Área Especial 57
CEP: 71205-050
Brasília – DF
Anvisa Atende 0800 642 9782
Disque Saúde 0800 61 1997
Disque Intoxicação 0800 722 6001
E-mail: brats@anvisa.gov.br
www.anvisa.gov.br
www.ans.gov.br
www.saude.gov.br/scctie

Apoio

Organização Pan-Americana da Saúde – OPAS

Projeto gráfico e diagramação

Assessoria de Comunicação, Eventos e Cerimonial da Anvisa

Envie sugestões de temas, críticas e questionamentos sobre o BRATS para o e-mail: brats@anvisa.gov.br

Glossário

CAP: desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos destinadas aos entes da administração pública direta e indireta da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios¹.

Células HEp-2: são células epiteliais humanas, derivadas do carcinoma laríngeo e que crescem em monocamadas sobre lâminas de vidro. É considerado substrato sensível porque as células HEp-2 permitem o reconhecimento de mais de 30 diferentes padrões nucleares, nucleolares, da membrana nuclear, do aparelho mitótico e citoplasmáticos, que são dados por diferentes auto-anticorpos².

Cianose: coloração azulada da pele e mucosas motivada por hipóxia (diminuição do oxigênio no sangue). Surge a uma saturação de 75% a 85%, correspondente a uma PaO₂ (pressão arterial parcial de oxigênio) entre 32 e 52mmHg³.

Dispnéia: respiração com dificuldade ou com esforço⁴.

Ensaio randomizado fase III: estudo clínico ou ensaio clínico controlado randomizado é um tipo de estudo experimental que é usado como padrão de referência dos métodos de pesquisa em epidemiologia, sendo a melhor fonte de evidência científica disponível e a melhor fonte de determinação da eficácia de uma intervenção. Fase III é uma das fases do ensaio clínico com fármacos - consiste na avaliação em larga escala do tratamento. Após o fármaco ter sido demonstrado como razoavelmente efetivo, é essencial compará-lo em larga escala com o(s) tratamento(s) padrão disponível para a mesma condição médica, em um ensaio clínico controlado envolvendo um número suficientemente grande de pacientes⁵.

Fômites: objetos de uso pessoal do caso clínico ou portador, que podem estar contaminados e transmitir agentes infecciosos, cujo controle é feito por meio da desinfecção. São objetos inanimados que transportam microorganismos causadores de doenças podendo, assim, servir como fonte de infecção. Os microorganismos sobrevivem tipicamente em fômites por minutos ou horas. Os fômites mais comuns incluem vestuário, tecido de papel, escova de cabelos, chupetas e utensílios de alimentação⁶.

Hiperinsuflação torácica (no Brasil o termo é denominado “hiperinsuflação pulmonar”): impossibilidade de o pulmão retornar à sua capacidade residual funcional (volume pulmonar ao final de uma expiração passiva)⁷.

Institucionalização: assistência a pessoas em instituições e sua adaptação às rotinas características do ambiente institucional e/ou a perda da adaptação à vida fora da instituição⁸.

QALY: do inglês *quality-adjusted life year* (anos de vida ajustados por qualidade de vida), é unidade de medida bidimensional do bem-estar de um indivíduo ou de um grupo de pessoas, que ajusta os anos de vida segundo a utilidade avaliada como consequência dos estados imperfeitos de saúde⁹.

Sazonalidade: é a propriedade de um fenômeno considerado periódico (cíclico) de repetir-se sempre na mesma estação (sazão) do ano. As doenças são sujeitas à variação sazonal com aumentos periódicos em determinadas épocas do ano, geralmente relacionados ao seu modo de transmissão. Por *extensão do significado*, o termo abrange em alguns textos também as variações cíclicas¹⁰.

Swab: haste recoberta por algodão, utilizada para coleta de material ou aplicação de medicamento¹¹.

Taquipnéia: aumento de frequência dos movimentos respiratórios; respiração curta e acelerada. Frequência respiratória acima de 60 incursões/minuto), é uma compensação diante de uma baixa da PaO₂ e uma complacência pulmonar diminuída¹².

Tiragem: depressão que surge acima do esterno ou abaixo durante as intensas inspirações e em caso de obstáculos na penetração do ar nos pulmões. Dependendo da patologia respiratória e sua gravidade, pode ser classificada como subcostal, subclávia, intercostal ou retração intercostal¹³.

Utilidade: é um conceito empregado para indicar a satisfação obtida pelo indivíduo em consequência do consumo de bens e serviços de saúde. Ele é utilizado para denominar uma quantificação da qualidade de vida das pessoas, que pode não estar baseada necessariamente nas preferências dos consumidores, podendo resultar de avaliações feitas por profissionais. O valor da unidade de medida está compreendido entre 0 (zero), que é morte, e 1, que é saúde perfeita⁹.

Vacina de vírus vivo atenuado: substância de origem microbiana de virulência branda (no caso, vírus vivos, porém enfraquecidos) que se introduz no organismo a fim de produzir anticorpos que o defendam contra determinada doença¹⁴.

Referências

1-BRASIL. §1º do Art. 1º da Resolução CMED nº 4, de 18 de Dezembro de 2006.

2- DELLAVANCE, A. I Consenso Nacional para Padronização de Laudos de FAN HEp-2. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*. RJ, V. 38. P. 207-216, 2002.

3-<http://www.medipedia.pt/home/home.php?module=dicionario&action=letra&search=C&pagina=2>

4-http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&interface_language=p&previous_page=homepage&previous_task=NULL&task=start

5- ESCOSTEGUY, CC. Tópicos Metodológicos e Estatísticos em Ensaio Clínico Controlado Randomizado. Arq. Bras. Cardiol. RJ, Vol 72 (nº 2), p. 139-143, 1999 (Extraído e adaptado do Artigo).

6- Glossário de epidemiologia, de E. A. Waldman e S. L. D. Gotlieb, Informe Epidemiológico do SUS. 7: 5-27, 1992. (Extraído e adaptado do Artigo).

7- Artigo Revista Brasileira Terapia Intensiva, Vol 19, nº 2, SP, Abr/Jun 2007- ISSN 0103-507X.

8-http://decs.bvs.br/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/?IsisScript=../cgi-bin/decserver/decserver.xis&interface_language=p&previous_page=homepage&previous_task=NULL&task=start.

9- Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília, 2009.

10- PEREIRA,SD. Conceitos e definições da saúde e epidemiologia usados na vigilância sanitária. Centro de Vigilância Epidemiológica – CVE – SP – março 2007.

11- Collin p. H. English Medical Dictionary. P. C. Publishing, 1987.

12- Manual de Assistência ao Recém-nascido – Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação Materno Infantil. Brasília, 1994.

13- Silva C.R.L. e cols Compacto Dicionário Ilustrado de Saúde Editora Yendis 2009 4ª Edição e Principais Legislações de Enfermagem e <http://www.opas.org.br/aidpi/home/manual/cap2m.pdf> baseado no Capítulo 2 do Manual AIDIPI da OPAS.

14- PEREIRA,SD. Conceitos e definições da saúde e epidemiologia usados na vigilância sanitária. Centro de Vigilância Epidemiológica – CVE – SP – março 2007.

ANEXO 1

ESTRATÉGIAS DE BUSCA

BASES DE DADOS	TERMOS	RESULTADOS
<i>MEDLINE</i> (via <i>Pubmed</i>)	("Respiratory Syncytial Virus Infections"[Mesh]) OR "Respiratory Syncytial Virus, Human"[Mesh] AND "palivizumab" [Supplementary Concept] Limits: Humans, Meta-Analysis, Review, English, Spanish, Portuguese	78
<i>The Cochrane Library</i> (via <i>Bireme</i>)	(palivizumab) and (respiratory and syncytial and virus)	6 revisões sistemáticas da Cochrane 7 Resumos do INAHTA e de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde 3 Resumos de revisões sistemáticas com qualidade avaliada
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>	(palivizumab) AND (respiratory syncytial virus)	21
<i>TRIPDATABASE</i>	(palivizumab) AND (respiratory syncytial virus)	13

ANEXO 2

Seleção de Estudos

REVISÕES INCLUÍDAS	
Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. <i>BMC Infectious Diseases</i> 2009; 9:106.	
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. <i>Health Technol Assess</i> 2008; 12(36).	
REVISÕES EXCLUÍDAS	MOTIVO DA EXCLUSÃO
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. <i>Health Technol Assess</i> 2011; 15(5).	Estudo de custo-efetividade com atualização da busca de Wang D (2008). Não incluiu novos estudos clínicos randomizados
Hu J, Robinson JL. Treatment of respiratory syncytial virus with palivizumab: a systematic review. <i>World J Pediatr.</i> 2010; 6(4):296-300.	Palivizumabe para tratamento e não prevenção
Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. <i>J Manag Care Pharm.</i> 2010; 16(1):46-58.	Desfecho não corresponde aos definidos nos critérios de inclusão
Robinson KA, Odelola OA, Saldanha I, Mckoy N. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 02, Art. No. CD007743. DOI: 10.1002/14651858.CD007743.pub2	População muito específica
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. <i>Health Technology Assessment</i> 2008:1.	Resumo estruturado referente à revisão já incluída
Simpson S, Burls A. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis(R)) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration 2001:33. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration	Resumo estruturado
Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. The clinical and cost-effectiveness of immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus with palivizumab in children. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration 2007:1. West Midlands Health Technology Assessment Collaboration	Resumo estruturado
Dunfield L, Mierzwinski-Urban M, Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus [Technology Report number 80]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.	Resumo estruturado