

Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira

**AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE DA REALIZAÇÃO DO ANTICORPO
MONOCLONAL PALIVIZUMABE DE ACORDO COM O PROTOCOLO
FEDERAL BRASILEIRO: UM ARTIGO DE REVISÃO**

Carolina Rodrigues Prado

Rio de Janeiro - RJ
Fevereiro de 2024



Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente
Fernandes Figueira

**AVALIAÇÃO DA CONFORMIDADE DA REALIZAÇÃO DO ANTICORPO
MONOCLONAL PALIVIZUMABE DE ACORDO COM O PROTOCOLO
FEDERAL BRASILEIRO: UM ARTIGO DE REVISÃO**

Carolina Rodrigues Prado

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado à Comissão de
Residência Médica como parte dos
requisitos para obtenção do
certificado de conclusão do Programa
de Residência Médica em Pediatria

Orientador: Márcio Fernandes Nehab

Rio de Janeiro - RJ

Fevereiro de 2024

CIP - Catalogação na Publicação

Prado, Carolina Rodrigues.

Avaliação da conformidade da realização do anticorpo monoclonal Palivizumabe de acordo com o Protocolo Federal Brasileiro: um artigo de revisão / Carolina Rodrigues Prado. - Rio de Janeiro, 2024.

34 f.

Monografia (Residência Médica em Pediatria) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2024.

Orientador: Márcio Fernandes Nehab.

Bibliografia: f. 32-34

1. Palivizumabe. 2. Cooperação e adesão ao tratamento.. 3. Adesão à medicação. 4. Fidelidade a diretrizes. 5. Cooperação do paciente. I. Título.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Modelo representativo do VSR	11
Figura 2 – Distribuição por base de dados dos resultados da pesquisa com termos livres	19
Figura 3 – Fluxograma do processo de seleção de artigos utilizando os termos livres como estratégia de busca	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Critérios de exclusão dos artigos lidos na íntegra	20
Tabela 2 – Definição dos componentes do Modelo de Donabedian	23

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BVA	Bronquiolite Viral Aguda
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CRIE	Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais
FDA	Food and Drugs Administration
IM	Intramuscular
ITRIs	Infecções do Trato Respiratório Inferior
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Medline	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PubMed	National Library of Medicine National Institutes of Health
Scielo	Scientific Electronic Library Online
SUS	Sistema Único de Saúde
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VSR	Vírus Sincicial Respiratório

RESUMO

As infecções agudas do trato respiratório inferior, mais especificamente originadas pelo vírus sincicial respiratório, são uma das principais causas de morbidade e admissão hospitalar infantil no Brasil e no mundo. Na tentativa de prevenir a infecção por esse vírus em crianças com alto risco de complicações e na ausência de uma vacina segura e eficaz para induzir a imunização, o palivizumabe mostra-se como um anticorpo monoclonal amplamente utilizado. No Brasil, a administração do palivizumabe segue diretrizes estabelecidas pelo protocolo federal, que visa garantir o acesso adequado e a conformidade na sua realização. Neste artigo de revisão bibliográfica, objetiva-se avaliar, por meio de pesquisa em bancos de dados, a conformidade da realização do palivizumabe de acordo com o protocolo federal no Brasil nos últimos 10 anos, abordando aspectos relacionados à indicação, critérios de elegibilidade, esquema de doses e desafios enfrentados na avaliação periódica do programa. Utiliza-se como metodologia uma revisão integrativa não sistemática com critérios de inclusão e exclusão bem definidos, avaliando artigos disponibilizados gratuitamente na íntegra, realizados com a população brasileira de 2013 a 2023. Como resultado obtém-se apenas dois artigos que reiteram o observado na literatura internacional quanto a escassa produção sobre esse aspecto do palivizumabe, além da falta de padronização da definição de conformidade e variabilidade significativa entre os percentuais de adesão e desfecho de internação entre os artigos e revisões e os ensaios randomizados prévios. Dessa forma, com esse trabalho de conclusão de curso do programa de residência médica em pediatria busca-se avaliar a definição do que é conformidade e a existência de uma avaliação periódica da conformidade vacinal que justifique a manutenção dessa medida pública de saúde, sem onerar financeiramente o SUS com uma medicação de alto custo. Assim, com o cumprimento dessas etapas garante-se a eficácia e a equidade no acesso à profilaxia.

Palavras-chave: Palivizumabe; Brasil; conformidade com o tratamento; fidelidade a diretrizes; cooperação do paciente; adesão à medicação; cooperação e adesão ao tratamento.

ABSTRACT

Acute lower respiratory tract infections, specifically those originating from respiratory syncytial virus, are one of the main causes of morbidity and hospital admission in children in Brazil and worldwide. In an attempt to prevent infection by this virus in children at high risk of complications and in the absence of a safe and effective vaccine to induce immunization, palivizumab proves to be a widely used monoclonal antibody. In Brazil, the administration of palivizumab follows guidelines established by the federal protocol, aiming to ensure adequate access and compliance in its implementation. This literature review aims to assess, through database research, the compliance with palivizumab administration according to the federal protocol in Brazil over the past 10 years, addressing aspects related to indication, eligibility criteria, dosing regimen, and challenges faced in the periodic evaluation of the program. The methodology used is a non-systematic integrative review with well-defined inclusion and exclusion criteria, evaluating articles freely available in full, conducted with the Brazilian population from 2013 to 2023. As a result, only two articles were obtained, reinforcing what has been observed in the international literature regarding the limited production on this aspect of palivizumab, in addition to the lack of standardization in the definition of compliance and significant variability between the adherence percentages and the outcome of hospitalization among articles, reviews, and previous randomized trials. Thus, with this conclusion of the medical residency program in pediatrics, the aim is to assess the definition of compliance and the existence of a periodic evaluation of vaccine compliance that justifies the maintenance of this public health measure without financially burdening the Unified Health System (SUS) with a high-cost medication. Therefore, by completing these steps, efficacy and equity in access to prophylaxis are ensured.

Keywords: Palivizumab; Brazil; compliance with treatment; adherence to guidelines; patient cooperation; medication adherence; cooperation and treatment adherence.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	9
2	JUSTIFICATIVA	14
3	OBJETIVOS	16
3.1	OBJETIVO GERAL	16
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	16
4	METODOLOGIA.....	17
5	RESULTADOS	19
6	DISCUSSÃO.....	27
7	CONCLUSÃO.....	30
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32

1 INTRODUÇÃO

No território brasileiro, assim como no mundo, o vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente etiológico da infecção aguda do trato respiratório inferior, além de ser a causa mais conhecida de bronquiolite viral aguda (BVA) e de hospitalização e morte por doença respiratória, entre lactentes e crianças menores de cinco anos. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), ele é responsável por cerca de 60 milhões de infecções e 160 mil mortes anuais em todo o mundo¹.

Diferentemente das mudanças epidemiológicas registradas em doenças imunopreveníveis ao longo das últimas décadas, o impacto das infecções do trato respiratório inferior (ITRIs) secundárias ao VSR permanece relativamente inalterado. Em crianças com menos de 5 anos, as estimativas anuais globais de ITRIs relacionadas ao VSR alcançam 33 milhões, resultando em 3,6 milhões de hospitalizações, sendo a maior incidência abaixo dos 6 meses de idade. Dos 26.300 óbitos hospitalares pelo vírus, aproximadamente 99% se concentram em países de baixa e média renda².

Apesar das acentuadas reduções na incidência de ITRIs por VSR observadas em vários países durante o distanciamento social imposto pela pandemia de COVID-19, essa incidência voltou a crescer rapidamente após a retomada das atividades habituais².

Esse vírus infecta a maioria das crianças no primeiro ano de vida e praticamente todas até os 2 anos. Na maioria delas, a infecção manifesta-se como um resfriado comum com febre, coriza e tosse. No entanto, cerca de 25%

podem apresentar em seu primeiro episódio síndrome gripal grave, necessitando de internação hospitalar por insuficiência respiratória aguda³.

Quanto a essa gravidade, a prematuridade, a cardiopatia congênita e a enfermidade pulmonar crônica relacionada à prematuridade emergem como os principais elementos de suscetibilidade. Isso se deve a alguns fatores de risco específicos, tais como bronquíolos menores, ou seja, com menor diâmetro; sistema imunológico ainda em desenvolvimento e menor recebimento de anticorpos transplacentários.

Globalmente, a infecção pelo VSR segue um padrão sazonal, predominando durante o outono e inverno, muitas vezes coincidindo com a circulação do vírus influenza. No entanto, no Brasil, devido à vasta extensão territorial e ao clima tropical, as variações sazonais desse vírus apresentam divergências nas diferentes regiões do país. Esse período sazonal é determinado anualmente com base na nota técnica conjunta do Ministério da Saúde (MS), fundamentada na análise descritiva da detecção do VSR por meio dos dados do Sistema de Informação da Vigilância Sentinela de Influenza e outros vírus respiratórios⁴.

A transmissão ocorre pelo contato direto com as secreções respiratórias e pelo contato indireto, de objetos e superfícies contaminadas pelo vírus, onde pode sobreviver por até 24 horas. A transmissibilidade inicia-se 2 dias antes do aparecimento dos sinais e sintomas, sendo que a disseminação pode persistir por até 4 semanas⁵.

O VSR é um RNA vírus de cadeia simples que pertence à família *Paramyxoviridae* e ao gênero *pneumovirus*. Em relação a sua composição, o vírus possui uma bicamada lipídica e tem em sua estrutura duas glicoproteínas de destaque: as glicoproteínas F, responsáveis pelo processo

de fusão entre o vírus e as membranas celulares do hospedeiro, formando um sincício, uma conformação irreversível; e a proteína G que participa da adesão entre o vírus e a célula do hospedeiro⁵. Seus dois subtipos antigênicos, A e B, circulam simultaneamente anualmente e exibem muitas divergências genômicas².

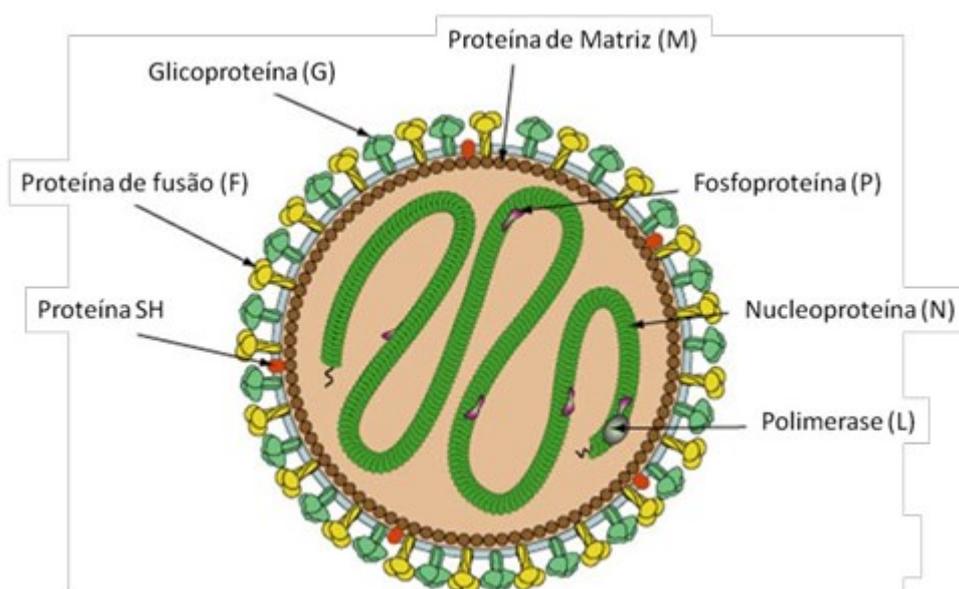


Figura 1 – Modelo representativo do VSR

Fonte: Adaptado de *Swiss Institute of Bioinformatics*

Apesar do impacto significativo do VSR na saúde infantil, a resposta imunológica natural contra o vírus é parcial e incompleta, constituindo uma barreira crucial para o desenvolvimento de imunizações ativas². Nesse contexto, foram concebidos anticorpos monoclonais, sendo a imunoglobulina palivizumabe (Synagis; Laboratório MedImmune, Gaithersburg, Estados Unidos) o mais promissor deles. O palivizumabe é um anticorpo monoclonal da classe IgG1 (imunoglobulina G subclasse 1), humanizado e recomendado para infecções graves do trato respiratório causadas pelo VSR.

Apesar da perspectiva de um novo anticorpo monoclonal de meia-vida longa (nirsevimabe) ser aprovado para uso clínico em breve, até o momento presente, o palivizumabe permanece como a única forma segura e eficaz de profilaxia aprovada. Composto por 95% de aminoácidos humanos e 5% murinos, o palivizumabe atua ligando-se à glicoproteína F do VSR, bloqueando a ligação e absorção pelos receptores celulares do hospedeiro, inibindo assim a replicação e a propagação do vírus. Ele exibe uma atividade inibitória e neutralizante essencial⁵.

O palivizumabe foi aprovado pelo Food and Drugs Administration (FDA) em 1998, e no Brasil, foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no ano de 1999, sendo o Estado de São Paulo o primeiro a adotá-lo em 2007, a partir da Resolução SS número 249, de 13 de julho deste ano. Desta forma, por ser uma medicação de alto custo, sua indicação para todo o território nacional foi feita pelo Ministério da Saúde (MS) por intermédio da Portaria número 522 de Maio de 2013⁶, desenvolvido por especialistas da área o protocolo federal com critérios de inclusão dos pacientes que podem utilizar o palivizumabe de forma gratuita⁴:

- Crianças prematuras nascidas com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas, com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias);
- Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias), com cardiopatia congênita, e que permaneçam com repercussão hemodinâmica, com uso de medicamentos específicos;
- Crianças com idade inferior a 2 anos com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia pulmonar) e que continuem necessitando de tratamento de suporte, tais como o uso de corticoide, diurético,

broncodilatador ou suplemento de oxigênio, durante os seis últimos meses anteriores ao cadastramento.

A posologia atual recomendada de palivizumabe é 15 mg/kg de peso corporal, por via intramuscular (IM), uma vez por mês durante o período de sazonalidade, com intervalos de 30 dias, sendo a primeira dose no mês anterior ao período definido de sazonalidade e com um total de até cinco doses⁵.

Assim, conformidade é a qualidade do que se conforma, aceita ou está de acordo com; concordância, que possui uma relação de correspondência, identidade, de compatibilidade na forma, maneira, tipo, natureza e opiniões. Diante do exposto, define-se como conformidade na realização do Palivizumabe:

- Administração da primeira dose do anticorpo monoclonal no mês anterior ao período de sazonalidade definido para cada região;
- Administração mensal com intervalo adequado entre as doses no período de sazonalidade;
- Seguimento dos critérios de inclusão e elegibilidade para recebimento do anticorpo monoclonal.

2 JUSTIFICATIVA

A infecção pelo VSR é uma das principais causas de morbidade e admissão hospitalar infantil no Brasil e no mundo. Na tentativa de prevenir a infecção por esse vírus em crianças com alto risco de complicações e na ausência de uma vacina segura e eficaz para induzir a imunização, o palivizumabe mostra-se como um medicamento amplamente utilizado.

Devido ao alto custo do anticorpo monoclonal, o protocolo federal no Brasil foi desenvolvido com o objetivo de estabelecer critérios claros para sua administração, garantindo o acesso equitativo aos pacientes que mais se beneficiam do tratamento. Esses critérios são baseados em evidências científicas e diretrizes internacionais, visando identificar crianças com maior probabilidade de desenvolver complicações graves decorrentes da infecção pelo VSR.

Atualmente, a inovação tecnológica, a exemplo do anticorpo monoclonal humanizado, é responsável por mais de 50% do aumento dos custos sanitários mundiais e o seu gerenciamento adequado é fundamental, uma vez que os recursos são finitos e as demandas cada vez maiores. A busca pela eficiência na alocação dos recursos é de suma importância nas discussões de políticas públicas. Assim, estudos pós incorporação são cruciais para monitorar os desfechos alcançados com o uso desse recurso a fim de evitar gastos desnecessários e medidas de saúde pública pouco eficazes e onerosas³.

O estudo IMpact⁷, único estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego controlado com placebo, realizado com crianças com prematuridade ou displasia broncopulmonar, que fundamentou a adoção da palivizumabe nos Estados

Unidos, indica que a profilaxia reduz a necessidade de hospitalização em prematuros em 55%. Tal estudo foi um ensaio clínico pioneiro sobre a eficácia do anticorpo monoclonal que justificou a sua adoção nos Estados Unidos³.

Segundo Wang *et al.*⁸ a profilaxia com o palivizumabe é uma ferramenta comprovada contra o VSR, sendo um dos investimentos em saúde mais rentáveis, e clinicamente eficazes para reduzir os riscos de infecção do trato respiratório inferior pelo vírus.

Além disso, segundo Checchia *et al.*⁹ a administração mensal de palivizumabe durante o período de sazonalidade resultou em uma diminuição de 45% a 55% nas taxas de hospitalização pelo vírus.

A conformidade da realização do palivizumabe de acordo com o protocolo federal no Brasil é um aspecto crucial na prevenção de infecções graves por VSR em crianças de alto risco. O cumprimento dos critérios de elegibilidade, o seguimento do esquema de doses recomendado e a avaliação periódica da conformidade são elementos essenciais para garantir a eficácia e a equidade no acesso ao tratamento.

Como residente médica, observo que há uma importância crucial em realizar este estudo, uma vez que os resultados dele podem orientar intervenções educativas e políticas de saúde pública visando otimizar a utilização do palivizumabe e, conseqüentemente, melhorar os resultados de saúde em populações de alto risco, como bebês prematuros e aqueles com condições médicas subjacentes. Além disso, essa pesquisa representa uma oportunidade para desenvolver minhas habilidades de pesquisa científica e contribuir para a promoção de uma prática médica baseada em evidências no contexto brasileiro.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a conformidade da realização do palivizumabe de acordo com o protocolo federal no Brasil nos últimos 10 anos através de revisão bibliográfica nos bancos de dados de acesso remoto e gratuito.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a definição e taxas de conformidade de adesão ao protocolo federal;
- Analisar se as crianças clinicamente elegíveis pelo protocolo federal efetivamente recebem as doses recomendadas durante o período de sazonalidade definido para cada região do território;
- Analisar os desafios para avaliar periodicamente a conformidade vacinal;
- Avaliar a necessidade de mais estudos no tema.

4 METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa de literatura baseada na análise de artigos referentes à conformidade da realização do anticorpo monoclonal palivizumabe segundo o protocolo federal brasileiro.

Com base nessa metodologia, realizou-se uma busca não sistemática sobre o tema, executada com os termos em inglês “Palivizumab” e “Brazil” relacionados com o operador booleano AND em pesquisas realizadas nas bases de dados:

- National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed);
- Scientific Electronic Library Online (SciELO);
- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Medline) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Os critérios de inclusão adotados foram:

- Publicações disponibilizadas online e na íntegra gratuitamente;
- Artigos realizadas nos últimos 10 anos (2013 - 2023) - Ano a partir do qual foi implementado o protocolo federal brasileiro de uso de palivizumabe (2013);
- Artigos nos idiomas português e inglês;
- Estudos desenvolvidos com a população brasileira;
- Estudos realizados com crianças que contemplam as indicações de palivizumabe de acordo com o protocolo federal (listadas anteriormente).

Não houve limitação ao tipo de estudo com base na análise da literatura científica no período de abrangência de 2013 a 2023.

Após as pesquisas em cada base de dados, as referências duplicadas; não disponíveis na íntegra, bem como as que não cumpriam os critérios de inclusão ou não possuíam relação com a conformidade foram excluídas, como por exemplo estudos exclusivamente sobre custo-efetividade ou sazonalidade da infecção pelo VSR.

Os artigos selecionados foram analisados quanto à presença de definição bem estabelecida de conformidade vacinal; adequação às indicações e intervalos de doses do protocolo federal; e avaliação de conformidade vacinal entre a população elegível para recebimento da imunoglobulina no período de sazonalidade no determinado território e percentual que efetivamente recebeu o palivizumabe.

Optou-se pela pesquisa com o uso dos termos livres, sem o uso de vocabulário controlado (descritores), mantendo como única limitação a restrição geográfica, uma vez que a avaliação do presente trabalho refere-se à população brasileira. Com essa estratégia, houve uma recuperação de um número maior de referências, garantindo a detecção da maioria dos trabalhos publicados dentro dos critérios pré-estabelecidos com a realização posterior de interpretação e análise crítica da autora sobre a literatura científica coletada.

5 RESULTADOS

A busca realizada com os termos livres (Palivizumab AND Brazil) nas bases de dados teve como resultado 36 artigos, metade deles provenientes da BVS, 13 do PubMed e 5 do Scielo, como demonstrado no gráfico abaixo.

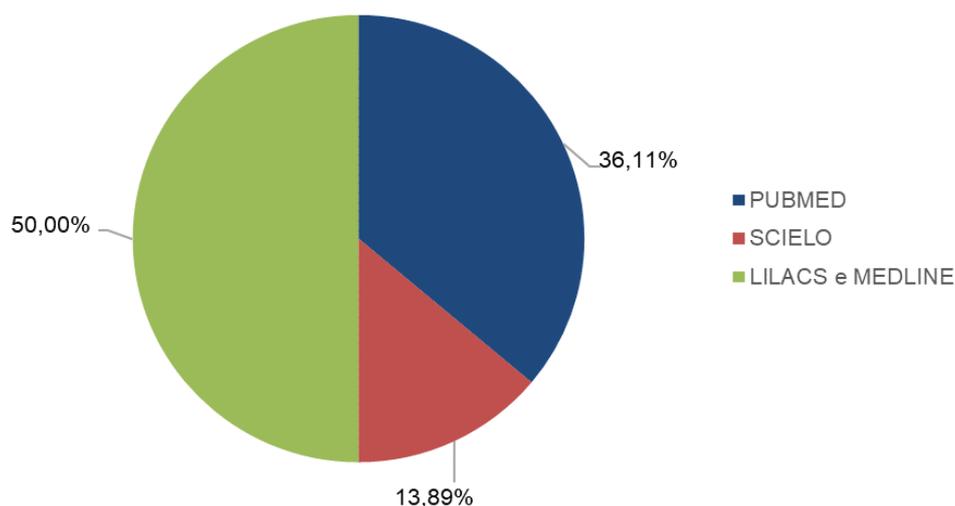


Figura 2 – Distribuição por base de dados dos resultados da pesquisa com termos livres

Fonte: Produzido pela autora

Destes, 21 estudos eram duplicados e foram, portanto, excluídos. O artigo *“Cost-Effectiveness of Palivizumab Use in High Risk Children From Brazilian Health System Perspective”* foi excluído pelo resumo, por incluir prematuros com idade gestacional diferente dos critérios de inclusão. Além desse, os estudos *“Coadministration of Anti-Viral Monoclonal Antibodies With Routine Pediatric Vaccines and Implications for Nirsevimab Use: A White Paper”* e *“Molecular characterization of respiratory syncytial viruses infecting children reported to have received palivizumab immunoprophylaxis”* foram excluídos já na leitura do resumo, uma vez que não

foram realizados com a população brasileira, logo não avaliaram o protocolo federal e, portanto, não se adequam aos critérios de inclusão.

Dessa forma, após leitura completa dos 12 artigos restantes, 10 foram excluídos por motivos diversos, como estudo realizado em intervalos de anos anteriores à existência do protocolo federal ou falta de avaliação da conformidade, resultando, assim, em 2 artigos selecionados para compor a revisão integrativa.

Os artigos excluídos, bem como os motivos de exclusão, estão sintetizados na tabela abaixo.

Tabela 1 – Critérios de exclusão dos artigos lidos na íntegra

Descrição do desenho do estudo, objetivo e motivo da exclusão			
Autor / Ano	Local de publicação	Objetivo	Motivo da exclusão
Pereira <i>et al.</i> (2023) ¹⁰	Revista Paulista de Pediatria	Identificar o mês de início do pico sazonal e as regiões e estados brasileiros de maior incidência de hospitalizações mensais por bronquiolite viral aguda	Período anterior ao início de vigência do protocolo federal (2000 - 2019) / Falta de avaliação da conformidade
Scotta <i>et al.</i> (2022) ²	Jornal de Pediatria	Resumir os dados disponíveis sobre imunizações passivas e ativas aprovadas e em desenvolvimento contra o VSR na infância e na gestação	População fora do critério de inclusão (gestantes) / Palivizumabe apenas como uma das formas de imunização contra VSR / Falta de avaliação da conformidade
Bonati <i>et al.</i> (2022) ¹¹	Revista Brasileira de Enfermagem	Investigar intercorrências respiratórias no primeiro ano de vida de prematuros não contemplados com anticorpo monoclonal palivizumabe	População estudada não compreendida nos critérios de inclusão

Descrição do desenho do estudo, objetivo e motivo da exclusão			
Autor / Ano	Local de publicação	Objetivo	Motivo da exclusão
Manini <i>et al.</i> (2021) ¹²	Jornal Brasileiro de Pneumologia	Determinar a prevalência, susceptibilidade genética e fatores de risco de sibilância recorrente em crianças pré termo que receberam profilaxia contra infecção grave pelo vírus sincicial respiratório	Falta de avaliação da conformidade
Batista <i>et al.</i> (2021) ¹³	Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo	Avaliar a eficácia do programa público de profilaxia com palivizumabe na incidência de hospitalizações por infecções do trato respiratório inferior e VSR em crianças com alto risco de infecções graves por este vírus	Avalia conformidade em população restrita, em vez da população total elegível no território
Tumba <i>et al.</i> (2020) ¹⁴	Revista Paulista de Pediatria	Avaliar a tendência de hospitalização por bronquiolite aguda em lactentes menores de um ano de idade nos últimos oito anos no Brasil e, secundariamente, após a implementação do programa de imunização por palivizumabe	Falta de avaliação da conformidade
De Souza <i>et al.</i> (2019) ¹⁵	BMC Pediatrics	Avaliar a incidência de infecções pelo VSR em crianças com cardiopatia congênita depois de serem submetidas a imunoprofilaxia com palivizumabe no estado do Pará	Avalia conformidade em população restrita, em vez da população total elegível no território
Nisihara <i>et al.</i> (2017) ¹⁶	Journal Einstein - Gestão e Economia em Saúde	Descrever o perfil das ações que solicitam medicamentos ajuizadas na justiça federal do Paraná	Falta de avaliação da conformidade
Freitas <i>et al.</i> (2016) ¹⁷	Memórias do Instituto Oswaldo Cruz	Analisar o comportamento sazonal e a tendência temporal de hospitalização por infecção pelo VSR nas 5 regiões do Brasil	Avalia sazonalidade do VSR / Falta de avaliação da conformidade

Descrição do desenho do estudo, objetivo e motivo da exclusão			
Autor / Ano	Local de publicação	Objetivo	Motivo da exclusão
Cintra <i>et al.</i> (2013) ³	Tese de Doutorado do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas	Analisar a custo efetividade do uso do PVZ em lactentes submetidos à cirurgia cardíaca para correção de cardiopatia congênita	Período anterior ao início de vigência do protocolo federal (até abril de 2013)

Fonte: Produzido pela autora

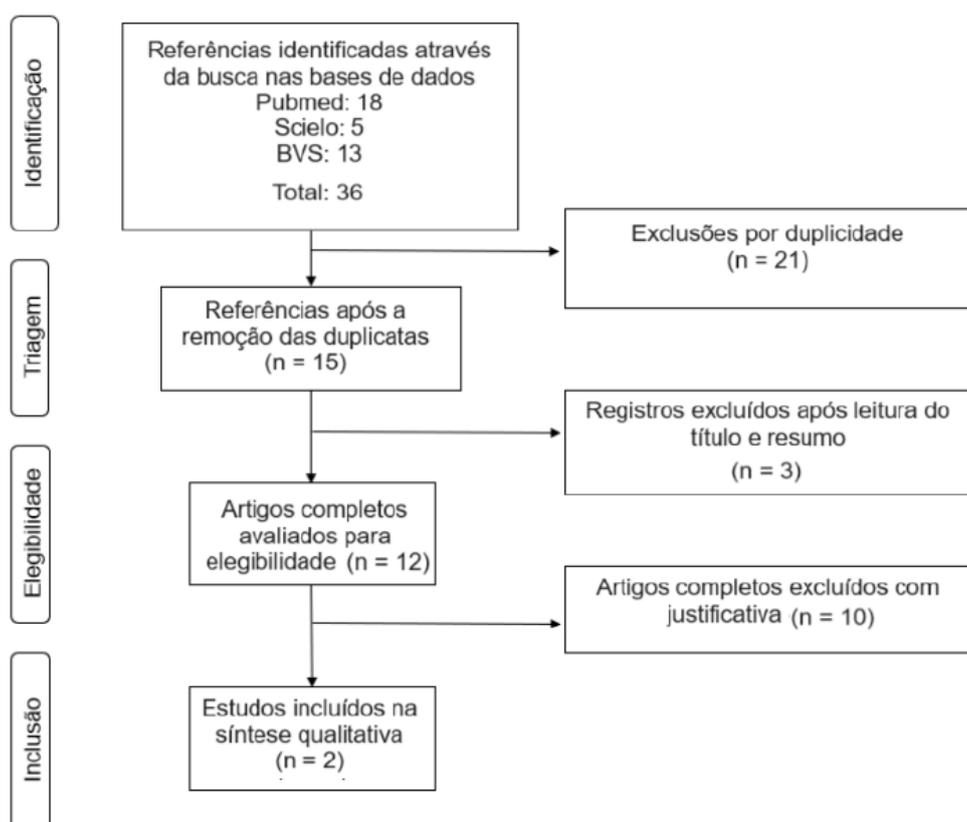


Figura 3 – Fluxograma do processo de seleção de artigos utilizando os termos livres como estratégia de busca

Fonte: Produzido pela autora

No estudo de Gonçalves *et al.* (2018)¹⁸, objetivou-se avaliar o programa de uso da imunoglobulina palivizumabe no estado de São Paulo através dos componentes da proposta de Donabedian, um modelo de análise de qualidade dos serviços de saúde na qual estrutura, processo e resultado da aplicação são analisados.

Tabela 2 – Definição dos componentes do Modelo de Donabedian

Modelo de Donabedian		
Estrutura	Processo	Resultado
Avalia os recursos existentes para a execução das ações e compreende os recursos físicos, materiais e humanos, as normas e rotinas estabelecidas	Avalia as atividades realizadas pelos serviços de saúde, incluindo aspectos técnicos e de relação interpessoal	Avalia o efeito que as ações e procedimentos apresentaram sobre a saúde dos usuários ou da população e as relações entre os usuários e os provedores, intermediadas pelas expectativas de ambos

Fonte: Produzido pela autora

A coleta de dados foi realizada entre março e agosto de 2014, via contato telefônico e entrevistas com os gestores dos locais de aplicação para avaliar estrutura e processo; e entrevistas mensais com as mães das crianças para avaliar resultados. Como não houve recusas, todos os 16 locais de aplicação paulistas foram incluídos, desde centros de referência para imunobiológicos especiais (CRIE) até postos de saúde. Foram critérios de inclusão das crianças: participar do programa no ano de 2014; ter menos de 24 meses no período sazonal e residir no estado de São Paulo durante a coleta de dados. O estudo avaliou 693 crianças inscritas no programa no ano da mensuração, o que representou 79,4% da população elegível para realização do anticorpo naquele período no estado (872 crianças), uma vez que 58 não atendiam aos critérios de

inclusão definidos e 121 foram perdidas por motivos diversos, como recusa materna e não localização das mães via contato telefônico. Definiram-se escores para avaliação descritiva das variáveis estrutura e processo em: adequado (até 10% de desconformidades), parcialmente adequado (de 11 a 20% de desconformidades) e inadequado (superior a 20% de desconformidades). O aspecto resultado foi investigado pela associação entre falha na tomada do palivizumabe e hospitalização em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) por causa respiratória com IC = 95%¹⁸. O estudo definiu falha ao seguimento do protocolo como:

- Aplicação de dose com intervalo superior a 30 dias da dose anterior;
- Ausência da aplicação de qualquer dose do esquema;
- Mesmo quando tiverem sido aplicadas as 5 doses, não atender ao preconizado (início um mês antes do período de sazonalidade do VSR no estado).

Como resultados do presente estudo, 11 postos de aplicação foram considerados estruturalmente adequados, e deles, apenas 2 apresentaram processos de aplicação também adequados, sendo 5 parcialmente adequados e 4 inadequados. Além disso, 677 crianças (97,6%) não seguiram o protocolo (599 não receberam 5 doses e 78 receberam com intervalo superior a 30 dias da dose anterior). Observou-se que o risco de hospitalização em UTI aumentou em média em 30% a cada falha de dose, mas não houve diferença entre as crianças que tomaram todas as doses comparadas com as que falharam na tomada de 1 dose¹⁸.

Em Gonçalves *et al.* (2017)¹⁹ realizou-se um estudo de coorte prospectivo com o objetivo de identificar a taxa de hospitalização em UTI por doença ou sintomas respiratórios entre crianças que receberam palivizumabe, a proporção de falhas na tomada de alguma das doses indicadas e o impacto da falha na hospitalização. A amostra inicial era composta de 814 das 872 crianças cadastradas no programa de uso da imunoglobulina palivizumabe do estado de São Paulo em 2014. Destas, 693 crianças foram incluídas no estudo, pois 29 mães recusaram participação e 92 não foram localizadas após 7 tentativas telefônicas, o que corresponde a 79,4% da população inicialmente elegível para o programa. As mesmas foram acompanhadas via ligação telefônica mensalmente de abril a setembro do mesmo ano. Os critérios de inclusão no programa são pertinentes ao protocolo federal de uso da imunoglobulina, sendo aceitas crianças até 19 meses em março de 2014 (buscando evitar que completassem 24 meses durante a sazonalidade de março a agosto e consequentemente fossem excluídas do programa) e residentes no estado onde foi realizado o estudo. Foram excluídas crianças com história de óbito próprio ou materno, dificuldade de comunicação com o responsável e crianças abrigadas. Considerou-se que o protocolo não foi cumprido quando houve falha na tomada de 1 ou mais doses do esquema proposto segundo recomendações do MS. O grupo de expostos era composto por crianças que falharam em pelo menos 1 tomada e o de não expostos pelas que receberam todas as doses recomendadas.

Dentre os resultados pertinentes a esta revisão bibliográfica com IC = 95%, temos que 16 crianças (2,3%) falharam na tomada de alguma dose da imunoglobulina, 677 receberam todas as doses (97,6%) e que a chance de

sintomatologia ou hospitalização aumentou de forma diretamente proporcional em média cerca de 29% a cada falha de tomada de dose. No entanto, não houve diferença no risco de sintomatologia ou internação por doença respiratória entre as crianças que receberam todas as doses e as que falharam na tomada de 1 dose¹⁹.

6 DISCUSSÃO

Apenas dois estudos^{18, 19} selecionados neste artigo de revisão avaliam a conformidade da realização do palivizumabe entre a população total elegível para recebimento da imunoprofilaxia e a população que efetivamente realiza as doses de acordo com o estabelecido pela Portaria nº 522 do MS⁶.

Em relação à definição da conformidade e falha ao seguimento do protocolo observou-se que nesses dois artigos não houve uma padronização para avaliação do mesmo. Em Gonçalves *et al.* (2018)¹⁸ a desconformidade era definida como: aplicação de dose com intervalo superior a 30 dias da dose anterior; ausência da aplicação de qualquer dose do esquema; mesmo quando tiverem sido aplicadas as 5 doses, não tiver sido atendido ao preconizado (início um mês antes do período de sazonalidade do VSR no estado). Enquanto em Gonçalves *et al.* (2017)¹⁹ considerou-se como descumprimento apenas falha na tomada de 1 ou mais doses do esquema proposto.

Corroborando esta análise, a revisão sistemática de Wong *et al.*²⁰ realizada com 39 artigos (6 ensaios clínicos randomizados, 28 estudos de coorte ou caso-controle e 5 relatos de dados de registros em grande escala) analisou a falta de uma definição padronizada de adesão a profilaxia com palivizumabe. Entre as definições de conformidade/adesão encontram-se:

- Recebimento de 5 doses mensais de palivizumabe;
- Porcentagem de injeções programadas recebidas;
- Intervalo entre as doses (30 ± 5 ou menos de 35 dias);
- Combinação entre número e intervalo das doses.

Dessa forma, o estudo conclui que as diferenças na categorização entre aderente ou não aderente pode afetar a precisão dos resultados entre estudos, quando a adesão é avaliada como um fator de risco para desfechos respiratórios.

Da mesma forma, em Frogel *et al.*²¹ no qual foi realizada uma revisão sistemática sobre a conformidade da realização do palivizumabe como imunoprofilaxia, esta variável foi definida de diferentes formas. Nele foram incluídos 25 artigos, sendo 8 revisões retrospectivas, 11 revisões prospectivas, 4 inquéritos e 2 revisões retrospectivas combinadas com ligação de acompanhamento. As definições de conformidade variaram entre:

- Recebimento de todas as doses recomendadas;
- Recebimento de pelo menos 80% das doses recomendadas;
- Intervalo apropriado entre as doses (21 a 35 dias);
- Comunhão de total de doses com intervalo apropriado;
- Comparação entre o número real e número projetado de injeções.

No que tange às taxas de adesão à conformidade, em Gonçalves *et al.* (2018)¹⁸, das 872 crianças elegíveis para o programa de palivizumabe, 677 não seguiram o protocolo, o que representa 77,6% de não conformidade. Por outro lado, em Gonçalves *et al.* (2017)¹⁹ apenas 1,8% das crianças falharam na tomada de pelo menos 1 dose. Essa variabilidade também é encontrada nas duas revisões sistemáticas relatadas anteriormente. Em Wong *et al.*²⁰ assim como em Frogel *et al.*²¹ as taxas de adesão à profilaxia do VSR variaram de 25% a 100% e mostraram-se significativamente variáveis das observadas sob condições controladas de ensaios clínicos randomizados (92% e 93%). No estudo de Borecka *et al.*²² com desenho retrospectivo, observacional, multicêntrico e não intervencionista comparou-se a conformidade às

recomendações de todas as crianças de 32 centros neonatais matriculadas no programa nacional polaco para imunoprofilaxia contra o RSV ao longo de 6 anos (2008-2014) com os correspondentes dados publicados de outros países. O cumprimento das recomendações foi avaliado de duas formas: comparando o número real de doses recebidas com o número previsto de doses; e o intervalo entre doses. Assim, foi considerada conformidade: receber todas as doses esperadas com intervalos entre doses de 30 ± 5 dias. O resultado obtido foi que 81,7% das crianças receberam todas as doses previstas e 62,2% das crianças receberam todas as suas injeções dentro do intervalo apropriado.

Em relação ao desfecho, Gonçalves *et al.* (2018)¹⁸ bem como Gonçalves *et al.* (2017)¹⁹ observaram que o risco de hospitalização aumentou em média cerca de 30% a cada falha de dose, mas não encontraram diferença estatística entre as crianças que tomaram todas as doses comparadas com as que falharam na tomada de 1 dose.

De forma similar, Frogel *et al.*²¹, usando a definição de conformidade como o recebimento de todas as doses dentro de 35 dias da dose anterior, encontrou como resultado que as chances de hospitalização por VSR foram menores para aqueles que estavam em conformidade 1,16% versus aqueles em não conformidade 1,65% (IC = 95%). Este estudo também relatou uma associação significativa entre VSR, hospitalização e número de injeções em pacientes aderentes, ou seja, quanto menor o número de doses em conformidade, maior o número de internações.

7 CONCLUSÃO

A adesão rigorosa ao cronograma mensal de administração do palivizumabe é crucial para preservar sua eficácia terapêutica, mantendo concentrações adequadas e inibindo de maneira eficaz a replicação do VSR. A não conformidade com o cronograma pode comprometer a eficácia da imunoprevenção, aumentando potencialmente o risco de ITRIs graves causadas pelo vírus. Por essa razão, é imperativo monitorar de perto o andamento da imunização, identificando fatores que possam impactar a colaboração com o médico e o seguimento adequado do regime posológico²².

A escassa quantidade de dados identificados nesta revisão bibliográfica está alinhada com a literatura internacional, evidenciando a falta de uniformidade na definição de conformidade com o protocolo de administração de palivizumabe. Além disso, observa-se uma variabilidade quando comparados aos estudos randomizados em relação à porcentagem de adesão e aos desfechos obtidos. A ausência de resultados robustos sugere a possibilidade de que, no cenário nacional, não tenha havido uma avaliação periódica da conformidade desde a implementação do protocolo federal nos últimos 10 anos.

Sendo assim, a exemplo do que é defendido nas revisões sistemáticas internacionais, é preciso que haja mais produção científica sobre esse aspecto do palivizumabe e a definição de conformidade precisa ser padronizada universalmente. Com isso, facilita-se a comparabilidade das taxas de adesão, ao mesmo tempo que avalia resultados específicos de interesse. Além disso, o desenvolvimento de programas de intervenção destinados a aumentar as taxas de adesão podem ser melhor avaliados e melhor adaptados às populações de

alto risco específicas de cada país se as definições de adesão forem universalmente concretas²⁰.

A avaliação periódica da conformidade que justifique a manutenção dessa medida pública de saúde, ou seja, a realização periódica de estudos pós incorporação do protocolo federal é fundamental para evitar gastos desnecessários e medidas de saúde pública pouco eficazes e onerosas. A checagem periódica da conformidade da realização do palivizumabe é uma ferramenta importante na garantia da eficácia e equidade da indicação e administração do anticorpo monoclonal.

Finalmente, é preciso salientar que esta revisão se baseou nos termos livres “palivizumab” e “Brazil” e na análise manual de cada artigo pela autora e com isso, pode ter perdido artigos que não usaram esses termos exatos como palavras-chave, mas relataram resultados relevantes para este estudo. Dessa forma, estudos futuros devem tentar corrigir essas limitações.

É crucial seguir à risca o cronograma de administração do palivizumabe para evitar complicações graves e reduzir a pressão sobre o sistema de saúde. No entanto, a falta de dados e monitoramento adequado da adesão ao tratamento no Brasil mostra a necessidade urgente de mais pesquisa e uma abordagem mais organizada para garantir sua eficácia e a melhor utilização dos recursos de saúde pública, evidenciando a importância de políticas de saúde bem fundamentadas e orientadas por evidências.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Toma TS, Venancio SI, Martins PN, Sato HK. Uso profilático de palivizumabe na prevenção de infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças de alto risco. *BIS, Bol. Inst. Saúde*. 2012;14(2): 213-219.
- 2 Scotta MC, Stein RT. Current strategies and perspectives for active and passive immunization against Respiratory Syncytial Virus in childhood. *J Pediatr (Rio J) [Internet]*. 2023 Mar-Apr [citado em 20 jan. 2024];99(Suppl 1):S4-S11. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2022.10.004>
- 3 Cintra MACT. Avaliação do custo efetividade da profilaxia do vírus sincicial respiratório em lactentes com cardiopatia congênita [Tese]. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas; 2013. 65 p.
- 4 Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria Conjunta nº 23, de 3 de outubro de 2018. Aprova o Protocolo de Uso do Palivizumabe para a Prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório. DOU 4 out. 2018;Seção 1;45. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/04/Portaria-Conjunta-n23-outubro.2018.pdf>
- 5 Lima, MB, Archondo MEL, Silva AR. Imunoprofilaxia do vírus sincicial respiratório com palivizumabe em crianças em hospital da zona sul de São Paulo. *Rev. OFIL-ILAPHAR [Internet]*. 2020 Mar [citado em 20 jan. 2024];30(1):33-36. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.4321/s1699-714x20200001000010>
- 6 Ministério da Saúde (Brasil). Portaria nº 522 do MS de 13 de maio de 2013. Protocolo de uso do Palivizumabe. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. 2013 maio 15;Seção 1:43. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html
- 7 IMpact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatric [Internet]*. 1998 [citado em 20 jan. 2024];102(3):531-537. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.102.3.531>
- 8 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 [Internet]*. 2008 Dec [citado em 20 jan. 2024];12(36):iii, ix-x, 1-86. Disponível em: <https://doi.org/10.3310/hta12360>

- 9 Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, Welliver RC Sr. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. *Pediatr Crit Care Med* [Internet]. 2011 Sep [citado em 20 jan. 2024];12(5):580-8. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3182070990>
- 10 Pereira EQ, Santos MLAD, Uchimura TT, Menezes E. Temporal-spatial analysis of hospitalizations for bronchiolitis in Brazil: prediction of epidemic regions and periods for immunization against the Respiratory Syncytial Virus. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2023 Mar 13 [citado em 20 jan. 2024];41:e2021304. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2023/41/2021304>
- 11 Bonati PCR, Furtado MCC, Mello DF, Wolkers PCB, FariaGO, Ferreira DMLM. Avaliação das intercorrências respiratórias em coorte de prematuros não contemplados com o anticorpo monoclonal palivizumabe. *Rev. Bras. Enferm* [Internet]. 2022 [citado em 20 jan. 2024];75(6):2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2021-0362pt>
- 12 Manini MB, Matsunaga NY, Gianfrancesco L, Oliveira MS, Carvalho MRV, Ribeiro GLMT, Morais EO, Ribeiro MAGO, Morcillo AM, Ribeiro JD, Toro AADC. Risk factors for recurrent wheezing in preterm infants who received prophylaxis with palivizumab. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2021 Sep-Oct [citado em 20 jan. 2024]; 47(5): e20210157. Disponível em: <https://doi.org/10.36416%2F1806-3756%2Fe20210157>
- 13 Batista JDL, Ferreira MAP, Xavier CDS, Souza ITA, Cruz LN, Polanczyk CA. A post-incorporation study on the use of palivizumab in the Brazilian public health system. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* [Internet]. 2021 Jan 29 [citado em 20 jan. 2024];63:e5. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/s1678-9946202163005>
- 14 Tumba K, Comaru T, Machado C, Ribeiro M, Pinto LA. Temporal trend of hospitalizations for acute bronchiolitis in infants under one year of age in Brazil between 2008 and 2015. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2019 Nov 25 [citado em 20 jan. 2024];38:e2018120. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018120>
- 15 Souza RP, Ribeiro ALR, Menezes SAF, Machado LFA. Incidence of respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease undergoing immunoprophylaxis with palivizumab in Pará state, north region of Brazil. *BMC Pediatr* [Internet]. 2019 Aug 28 [citado em 20 jan. 2024];19(1):299. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1681-6>
- 16 Nisihara RM, Possebom AC, Borges LMC, Shwetz ACA, Betttes FFB. Judicial demand of medications through the Federal Justice of the State of Paraná. *Einstein (Sao Paulo)* [Internet]. 2017 Jan-Mar [citado em 20 jan. 2024];15(1):85-91. Disponível em: <https://doi.org/10.1590%2FS1679-45082017GS3792>

- 17 Freitas AR, Donalisio MR. Respiratory syncytial virus seasonality in Brazil: implications for the immunisation policy for at-risk populations. Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2016 May [citado em 20 jan. 2024];111(5):294-301. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0074-02760150341>
- 18 Gonçalves IR, Nunes HRC, Duarte MTC, Parada CMGL. Avaliação do programa de uso da imunoglobulina palivizumabe no Estado de São Paulo, Brasil. Cad. Saúde Pública [Internet]. 2018 [citado em 20 jan. 2024];34(7). Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00117816>
- 19 Gonçalves IR, Duarte MTC, Nunes HRDC, Alencar RDA, Parada CMGDL. Impact of the use of immunoglobulin palivizumab in the State of São Paulo: a cohort study. Rev Lat Am Enfermagem [Internet]. 2017 Sep 18 [citado em 20 jan. 2024];25:e2928. Disponível em: <https://doi.org/10.1590%2F1518-8345.1947.2928>
- 20 Wong SK, Li A, Lanctôt KL, Paes B. Adherence and outcomes: a systematic review of palivizumab utilization. Expert Rev Respir Med [Internet]. 2018 Jan [citado em 20 jan. 2024];12(1):27-42. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1401926>
- 21 Frogel MP, Stewart DL, Hoopes M, Fernandes AW, Mahadevia PJ. A systematic review of compliance with palivizumab administration for RSV immunoprophylaxis. J Manag Care Pharm [Internet]. 2010 Jan-Feb [citado em 20 jan. 2024];16(1):46-58. Disponível em: <https://doi.org/10.18553/jmcp.2010.16.1.46>
- 22 Borecka R, Lauterbach R. Compliance with the RSV immunoprophylaxis dosing schedule in the Polish registry for palivizumab (2008-2014). Dev Period Med [Internet]. 2018 [citado em 20 jan. 2024];22(4):308-314. Disponível em: <https://doi.org/10.34763/devperiodmed.20182204.308314>