



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas



FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ
INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
DOUTORADO EM PESQUISA CLÍNICA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

MONICA AKISSUE DE CAMARGO TEIXEIRA CINTRA

AVALIAÇÃO DO CUSTO EFETIVIDADE DA
PROFILAXIA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO
EM LACTENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA

Rio de Janeiro

2013

TESE DPCDI-IPEC M.A.C.T.CINTRA 2013

AVALIAÇÃO DO CUSTO EFETIVIDADE DA PROFILAXIA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM LACTENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA

MONICA AKISSUE DE CAMARGO TEIXEIRA CINTRA

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas na área de Concentração Cardiologia e Infecção, para obtenção do grau de Doutor do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, sob a orientação do Dr. Bernardo Rangel Tura e da Dr^a Marisa da Silva Santos

Rio de Janeiro

2013

MONICA AKISSUE DE CAMARGO TEIXEIRA CINTRA

**AVALIAÇÃO DO CUSTO EFETIVIDADE DA
PROFILAXIA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO
EM LACTENTES COM CARDIOPATIA CONGÊNITA**

Tese apresentada ao Curso de Doutorado do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas na área de Concentração Cardiologia e Infecção, para obtenção do grau de Doutor do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas.

Orientadores: Dr. Bernardo Rangel Tura e da Dr^a Marisa da Silva Santos
Aprovada em: 22/05/2013

Dr^a. Andrea Rocha De Lorenzo (Presidente)
Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Dr^a. Maria Cristina Caetano Kuschnir
Instituto Nacional de Cardiologia – INC

Dr^a Anete Trajman
Universidade Gama Filho – UGF

Dr^a. Claudia Cristina de Aguiar Pereira
Escola Nacional de Saúde Pública - ENSP/Fiocruz

Dr^a. Luciana Tarbes Mattana Saturnino
Instituto Nacional de Cardiologia - INC

Dr^a. Ana Carolina Câmara (Suplente)
Instituto Nacional de Cardiologia - INC

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao Luís e Otávio, por todo amor, paciência e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais e irmãs, por todo incentivo, apoio, carinho, alegria e compreensão.

Aos meus avós (*in memoriam*), que com sua coragem e persistência sempre me inspiram na busca pelo novo.

Ao Prof. Dr. Bernardo Tura, pela oportunidade de realizar esse trabalho sob a sua orientação.

À Prof^a. Dra Marisa Santos por sua amizade, dedicação e orientação.

Ao Marcelo Goulart pela paciência e ajuda nas análises dos dados.

À Marcia Gisele Costa pela companhia na busca pelas respostas.

A toda equipe do NATS-INC pelo acolhimento e aprendizado de que ATS é realizada em um grupo multidisciplinar.

Aos amigos Ana Paula, Álvaro e Arthur Soares, pelos momentos divertidos e descontraídos, pois sem eles todo trabalho não vale à pena.

Teixeira-Cintra, MAC. **Avaliação do custo efetividade da profilaxia do vírus sincicial respiratório em lactentes com cardiopatia congênita.** Rio de Janeiro 2013. 76 f. Tese [Doutorado em Pesquisa Clínica em Doenças Infecciosas] - Instituto de Pesquisa Evandro Chagas e Instituto Nacional de Cardiologia.

RESUMO

Introdução: O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente das infecções respiratórias agudas que acometem o trato respiratório inferior em crianças menores de dois anos de idade. No Brasil, o VSR representa até 54,1% do total de hospitalizações por pneumonia/bronquiolite em menores de um ano de idade, podendo chegar a até 70% durante os períodos epidêmicos, que ocorrem no outono e inverno. A cardiopatia congênita é um fator de risco importante para morbidade e letalidade da infecção por VSR. O palivizumabe (PVZ) é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe a replicação do VSR. Este estudo teve como objetivo principal realizar uma análise de custo efetividade do uso do PVZ em lactentes submetidos à cirurgia cardíaca para correção de cardiopatia congênita. **Materiais e métodos:** A tese foi dividida em dois tópicos sendo o primeiro referente às Revisões Sistemáticas da literatura com três buscas distintas para eficácia, segurança do PVZ e prevalência do VSR em lactentes no Brasil. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Medline, Cochrane e LILACS. No segundo tópico a avaliação econômica elaborou um modelo analítico de decisão para estimar a razão de custo efetividade com o uso do PVZ para profilaxia da infecção por VSR em crianças submetidas à cirurgia cardíaca, sob a perspectiva do SUS, com o horizonte de tempo do período pós-operatório. **Resultados:** A busca de eficácia retornou 478 títulos e foram extraídos dados de duas RS que mostraram que o PVZ reduz internação em cardiopatas em 45%. A busca de segurança retornou 67 títulos e mostrou que o PVZ é seguro para esta população e a busca de prevalência de VSR no Brasil retornou 120 títulos e foram extraídos dados de 17 artigos que mostraram que nas crianças internadas com infecção das vias aéreas inferiores há prevalência de 24,35% de infecção pelo VSR. O modelo analítico mostrou uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 2.071,90 por dia de internação evitado e uma razão de custo efetividade incremental de R\$ 317.757,33 por complicação evitada. **Conclusão:** A prevalência de VSR no Brasil é de 24,35% e apresenta sazonalidade variando com região do país. PVZ mostrou-se eficaz e seguro para prevenir a forma grave da infecção por VSR em crianças com até dois anos de idade com cardiopatia congênita. Seu uso demonstrou uma importante diminuição na hospitalização das crianças que receberam a medicação. A terapia com PVZ mostrou-se efetiva, porém com um custo alto para se evitar um desfecho. Os estudos publicados mundialmente são controversos, necessitando de discussão para a implementação da terapia no Brasil.

Palavras chaves: 1.Vírus Sincicial Respiratório. 2. Cardiopatas Congênicas. 3.Palivizumabe. 4. Custos e Análise de Custo.

Teixeira-Cintra, MAC. **Cost effectiveness analysis of respiratory syncytial virus infection prophylaxis in children with congenital heart disease.** Rio de Janeiro 2013. 76 f. Tese. [Doctor in Clinic Research in Infectious Diseases] – Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas e Instituto Nacional de Cardiologia.

ABSTRACT

Introduction: Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of acute lower respiratory illness in children under two years of age. In Brazil, the VSR is the cause of 54.1% of all hospitalizations for pneumonia / bronchiolitis in infants under one year old, reaching up to 70% during the epidemic periods that occur in autumn and winter. Congenital heart disease is an important risk factor for morbidity and mortality of RSV infection. Palivizumab (PVZ) a humanized immunoglobulin monoclonal antibody that inhibits the replication of RSV. This study aimed to perform a cost effectiveness analysis of PVZ to prevent RSV infection in infants undergoing cardiac surgery for correction of congenital heart disease. **Materials and methods:** This study was divided into two topics. The first was three Systematic Reviews of literature that searches the efficacy, safety of PVZ and the prevalence of RSV in infants in Brazil. A literature search was performed in Medline, Cochrane and LILACS. In the second topic the economic evaluation developed a decision analytic model to estimate the cost-effectiveness ratio of using the PVZ for prophylaxis of RSV infection in children undergoing cardiac surgery, from the perspective of Public Health System, with the time horizon of the postoperatively period. **Results:** The efficiency search returned 478 titles and data were extracted from two SR that showed that PVZ reduces hospitalization for children with congenital heart disease by 45%. The safety search returned 67 titles and showed that the PVZ is safe for this population and the prevalence of RSV in Brazil search returned 120 titles and were extracted data from 17 articles that showed that in children hospitalized with lower respiratory tract infection there is a prevalence of 24.35% of RSV infection. The analytical model showed an incremental cost-effectiveness ratio of R \$ 2,071.90 per day of hospitalization avoided and incremental cost-effectiveness ratio of R \$ 317,757.33 per complication avoided. **Conclusion:** The prevalence of RSV in Brazil is 24.35% and presents seasonally varying with region of the country. PVZ was effective and safe to prevent severe RSV infection in children under two years of age with congenital heart disease. Its use has shown a significant decrease in hospitalization of children receiving medication. PVZ therapy was effective, but at a high cost to avoid an outcome. The studies published worldwide are controversial, requiring discussion for the implementation of therapy in Brazil.

Keywords: 1. Respiratory Syncytial Virus. 2. Heart Defects, Congenital. 3. Palivizumab. 4. Costs and Cost Analysis.

LISTA DE SIGLAS

AIH	Autorização de Internação Hospitalar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BPS	Banco de Preços em Saúde
BRATS	Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde
CEP	Comissão de Ética em Pesquisa
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DeCS	(Descritores em Ciências da Saúde)
EUA	Estados Unidos da América
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPM	Órteses, Próteses e Materiais Especiais
PIB	Produto interno bruto
RNA	Ácido Ribonucléico
SIAH	Sistema de Informações Ambulatoriais e Hospitalares
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS
SISNEP	Sistema Nacional de Informação sobre Ética em Pesquisa
SUS	Sistema Único de Saúde

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	Análise de custo efetividade
DBP	Displasia bronco-pulmonar
EA	Evento adverso
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
IG	Idade Gestacional
IM	Intramuscular
IVAI	Infecção das vias aéreas inferiores
NTT	Número Necessário para Tratar
PNM	Pneumonia
PVZ	Palivizumabe
QALY	<i>Quality-Adjusted Life Year</i> - Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
RCEI	Razão de custo efetividade incremental
RR	Risco relativo
RS	Revisão Sistemática
SBP	Sociedade Brasileira de Pediatria
TTO	Tratamento
UTIP_III	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Nível Terciário
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VSR	Vírus Sincicial Respiratório

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	OBJETIVO.....	7
3	MÉTODOS	8
3.1	Revisão Sistemática	8
3.2	Elaboração da Estratégia de Busca.....	9
3.2.1	Fontes de Dados	9
3.2.2	Vocabulário.....	9
3.3	Critérios de inclusão e exclusão	9
3.4	Avaliação Econômica.....	10
3.5	Aspectos Éticos	12
4	RESULTADOS	13
4.1	Revisão sistemática da eficácia do Palivizumabe	13
4.1.1	Descrição dos Estudos	15
4.2	Avaliação das Características Metodológicas	16
4.3	Revisão Sistemática da Segurança do PVZ em crianças.....	17
4.4	Avaliação das Características Metodológicas da Segurança.....	22
4.5	Busca de dados epidemiológicos no Brasil	24
4.6	Análise de custo efetividade	30
4.6.1	Análise de sensibilidade	37
5	DISCUSSÃO	40
6	CONCLUSÃO.....	44
7	REFERÊNCIAS	45
	ANEXO A.....	51

1. INTRODUÇÃO

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente das infecções respiratórias agudas que acometem o trato respiratório inferior em crianças menores de dois anos de idade, podendo ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade. O VSR foi detectado pela primeira vez em chimpanzé em 1956 e em criança no ano de 1957, é um vírus RNA fita simples e as proteínas de superfície F e G são responsáveis pela determinação antigênica do vírus.¹

Estudos epidemiológicos mostram que cerca de 40% a 60% das crianças são infectadas pelo vírus no primeiro ano de vida e mais de 95% já foram infectadas aos dois anos de idade, com pico de incidência em crianças com idade entre seis semanas a seis meses.² ¹ A infecção por VSR tem elevada morbidade sendo a principal causa de hospitalização em lactentes.³ O VSR também pode apresentar transmissão nosocomial com infecções isoladas ou surtos em enfermarias e unidades de terapia intensiva (UTI) pediátrica e neonatal.⁴

A transmissão ocorre por inalação ou inoculação nos olhos ou nariz de secreções contaminadas pelo VSR. O período de incubação é de dois a cinco dias. O vírus replica-se no epitélio da nasofaringe e posteriormente pode disseminar de forma direta para o trato respiratório inferior, onde infecta as células epiteliais formando células multinucleadas ou sincício.⁵ Na grande maioria das crianças, a infecção evolui como um resfriado comum e caracteriza-se por febre, coriza e tosse. No entanto, cerca de 25% dessas crianças podem apresentar em seu primeiro episódio um quadro de bronquiolite ou pneumonia, necessitando de internação hospitalar por insuficiência respiratória aguda em cerca de 0,5% a 2% dos casos.²

No Brasil, o VSR é a etiologia de até 54,1% do total de hospitalizações por pneumonia/bronquiolite em menores de um ano de idade⁶ e pode chegar a até 70% durante os períodos epidêmicos, que ocorrem no outono e inverno⁷. Miyao et al (1999) observaram que dos lactentes internados com infecção das vias aéreas inferiores (IVA), 52,4% estavam infectadas com VSR, durante o período sazonal do vírus⁸.

Lactentes com cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa apresentam maior gravidade e letalidade quando adquirem infecção por VSR, especialmente aqueles com hipertensão pulmonar, prematuros (com idade gestacional (IG) < 35 semanas), crianças com broncodisplasia, paciente com imunodepressão e pacientes com doença neuromuscular.⁹

A cardiopatia congênita é um fator de risco importante para morbidade e letalidade da infecção por VSR, pois cardiopatas apresentam um comprometimento cardiorrespiratório de base, alteração na mecânica pulmonar, hipertensão pulmonar, cianose e alteração na ventilação-perfusão, que podem exacerbar os efeitos das doenças respiratórias¹⁰.

Crianças com cardiopatia congênita apresentam maior risco de hospitalização, maior tempo de internação, maior taxa de admissão em UTI e maior tempo de oxigenioterapia. A letalidade em crianças hospitalizadas por infecção por VSR está estimada em dois a três por cento nas crianças cardiopatas, superior à taxa de um por cento observadas em crianças previamente hígdas hospitalizadas¹¹. Além destes fatores, as crianças cardiopatas submetidas à cirurgia cardíaca, até 70 dias após apresentarem um quadro de infecção respiratória por VSR, apresentaram maior frequência de complicações no pós-operatório, principalmente hipertensão pulmonar.¹²

O tratamento específico para o VSR tem como base o uso de fármacos antivirais associadas ou não a imunoglobulinas, sendo reservado para pacientes de alto risco e com infecção grave. Pode haver necessidade de internação para tratamento com oxigênio e eventualmente ventilação mecânica.² Apesar de não indicado, o uso de antimicrobianos é frequente pois a apresentação de IVAI em lactentes geralmente resulta na utilização de antibióticos, pela dificuldade de diferenciar a pneumonia viral da bacteriana.¹³

Outro problema grave é a disseminação nosocomial. O VSR pode ser excretado por até 15 dias por indivíduos previamente saudáveis. Os pacientes imunocomprometidos podem apresentar excreção viral prolongada por até 27 dias. Assim, apesar de todas as estratégias para a prevenção da infecção pelo VSR, podem haver surtos dentro das UTI no período pós-operatório⁵. Medidas de controle como isolamento, lavagem das mãos e desinfecção de superfícies expostas a secreções corporais têm sido empregadas, bem como a utilização de Palivizumabe (PVZ) (Sinagys[®]) para evitar casos secundários². Vários surtos

hospitalares de VSR tem sido descritos na literatura, em especial nas UTI pediátrica e neonatal¹⁴. Estratégias rígidas de controle de infecção por VSR podem diminuir a taxa de infecção nosocomial: de 42,8 casos/1000 admissões na estratégia convencional para 3,9 casos/1000 admissões, na estratégia mais rígida (risco relativo de 0,09).¹⁴

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) publicou recomendações, em julho de 2006, indicando a administração de profilaxia da doença grave por VSR para todos os pacientes de risco a infecção grave por esse vírus. O uso do PVZ nas crianças com cardiopatia congênita deve ser restrito ao grupo com idade inferior a 24 meses com uma das seguintes características: a) estarem recebendo medicações para controlar a insuficiência cardíaca congestiva b) apresentarem um grau de hipertensão pulmonar moderado ou grave ou c) apresentarem cardiopatia congênita cianótica².

O PVZ é um anticorpo monoclonal humanizado, direcionado para a proteína de fusão do VSR, composto de 95% de sequências de aminoácidos humanos e 5% de murinos. O PVZ apresenta atividade neutralizante e inibitória da fusão contra o VSR e essas atividades inibem a replicação do VSR¹⁵.

Foi inicialmente licenciado nos Estados Unidos em 1998 e na Europa e no Brasil em 1999. O PVZ foi registrado na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) sob o número de registro 105530231. A apresentação disponível é frasco-ampola com 100mg em pó liofilizado mais solução diluente (1ml). A dose recomendada é de 15mg/kg/ dose uma vez ao mês, uso intramuscular (IM) em face lateral de coxa, doses mensais durante a estação de risco para infecção por VSR.¹⁶ Como muitas vezes os lactentes tem peso inferior a 6,6 kg, não utilizam o frasco todo, havendo perda do restante da medicação.

Em junho 2011 o Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde (BRATS) fez uma revisão (com a participação da autora desta tese) sobre uso profilático do PVZ em crianças com alto risco para doença por VSR (prematuros, cardiopatas, doenças neuromusculares, doenças pulmonares e imunodeficiência, menores de dois anos). Concluiu que a administração de PVZ reduz a incidência de hospitalizações e admissões em UTI por VSR, sem redução estatisticamente significativa na incidência de ventilação mecânica ou mortalidade. Mostrou-se seguro e não foi associado a nenhum evento adverso grave nos estudos, inclusive para cardiopatas.¹⁷

Em julho de 2012 o relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC) no Sistema Único de Saúde (SUS) recomendou a incorporação do PVZ para a prevenção de infecção grave causada pelo VSR em prematuros, lactentes cardiopatas e com doença pulmonar crônica, seguindo as condições: 1) as incorporações serem orientados pelo Ministério da Saúde; 2) redução do preço da medicação.¹⁶

O PVZ tem-se mostrado eficaz na prevenção das doenças graves pelo VSR, conforme demonstram alguns estudos que corroboraram sua aprovação pelas agências regulatórias, tais como os estudos Impact-RSV¹⁸, Cardiac¹⁹ e IRIS²⁰. Nesses estudos a eficácia foi avaliada pela redução de hospitalizações, tempo de internação ou admissão em UTI, uma vez que estes são os principais custos associados a infecção por VSR.

O estudo IMPACT, multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, realizado nos Estados Unidos da América (EUA), Reino Unido e Canadá, durante o período sazonal de 1996-1997 utilizou o PVZ, na dose de 15mg/Kg/dose, dose única mensal, IM durante cinco meses consecutivos, sendo que 500 crianças receberam placebo e 1002 crianças receberam PVZ. O principal resultado foi a redução de 55% de internações pelo VSR ($p < 0,005$) no grupo que recebeu PVZ. A conclusão do estudo foi que administração mensal de PVZ IM durante a sazonalidade do VSR foi eficaz para reduzir a frequência de doença grave causada por VSR em lactentes prematuros com e sem displasia bronco-pulmonar (DBP). Também foi demonstrada significativa redução no tempo de permanência hospitalar e na admissão em UTI.¹⁸

O estudo de Feltes et al. (2003), randomizado, duplo cego, controlado por placebo, incluiu 1287 crianças com cardiopatia congênita que receberam PVZ por cinco meses (1:1), ou placebo. A medicação foi bem tolerada e as crianças que receberam PVZ tiveram uma redução relativa de internação de 45%, redução no tempo de internação e no número de dias em ventilação mecânica.¹⁹

O estudo IRIS, espanhol, foi uma coorte que observou dois grupos. O primeiro foi uma coorte advinda de dois estudos prévios, que incluíram 1583 crianças seguidas durante duas estações de VSR (1998 a 1999 e 1999 a 2000), antes da utilização do PVZ. E a segunda coorte, incluiu 1919 crianças que receberam profilaxia com PVZ por duas estações de PVZ seguidas (2000 a 2001 e 2001 a 2002), ambas coortes de crianças pré-termo (IG \leq 32 semanas de idade

gestacional) e menores de seis meses na época de receber a medicação. Houve uma diminuição na taxa de hospitalização de 13,25% do grupo sem profilaxia para 3,95% no grupo com profilaxia, uma diferença de 70%.²⁰

No Brasil há vários estudos sobre frequência e sazonalidade de VSR em crianças em diversas regiões do país^{21,22,23}. Nas regiões sul e sudeste a estação do VSR ocorre nos meses de março a setembro, com pico nos meses de março a agosto, como foi observado em São Paulo²³ e Uberlândia²¹ e de julho a agosto em Porto Alegre²⁴. Entretanto, não há avaliação do impacto hospitalar bem como dos custos associados à infecção por VSR no Brasil.

Desde o licenciamento do PVZ, há vários estudos de custo-efetividade em diferentes populações, bem como recomendações para a utilização desta profilaxia²⁵, porém nunca a fármaco foi avaliada com dados brasileiros. Em julho de 2007 a Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo²⁶ incorporou esta profilaxia para crianças, no período de abril a agosto, com base na recomendação da SBP² e resultados preliminares mostram redução de hospitalização em prematuros, mas não foram avaliadas as crianças com cardiopatia.

A Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) constitui uma avaliação das consequências clínicas, econômicas e sociais da utilização de uma tecnologia em saúde, nova ou já existentes, desde a pesquisa e desenvolvimento até a obsolescência²⁷. Denominam-se tecnologia em saúde: medicamentos, dispositivos, programas e protocolos assistenciais, equipamentos, procedimentos, sistemas organizacionais e educacionais.²⁸ Na análise de custo efetividade (ACE) de tecnologias, a efetividade é expressa em unidades não monetárias, definindo o objetivo da análise, que podem ser: vidas salvas (anos de vida ganhos), dias de hospitalização evitados ou eventos evitados. A limitação da ACE é que ela não pode ser utilizada para comparar intervenções com diferentes desfechos.

É muito importante saber os custos de tais tecnologias para estimar o impacto da sua incorporação no SUS. Apesar dos gestores reconhecerem que as avaliações econômicas devam ser consideradas quando se decide alocar recursos na saúde, também foi demonstrado que há dificuldade em generalizar os dados dos estudos econômicos já existentes, pois muitos estudos restringem-se a outros países²⁹.

A elaboração de modelos de decisão simplifica um problema existente analisando as consequências clínicas e os custos, sob uma incerteza, através de ferramentas como a árvore de decisão³⁰. Isso deve facilitar o processo de decisão

entre as alternativas estudadas e possibilitar sua avaliação sob o prisma dos valores e preferências de cada sociedade.

Justificativa

Hoje em dia a inovação tecnológica é responsável por mais de 50% do aumento dos custos sanitários no mundo e o seu gerenciamento adequado é fundamental. A busca pela eficiência na alocação dos recursos tem ocupado papel importante na pauta das discussões de políticas públicas.²⁸ Cada nova tecnologia pode agregar benefícios, mas também aumenta os custos. Como o recurso para oferecer essas tecnologias é finito e as demandas são cada vez maiores, faz-se necessários estudos para avaliar segurança, eficácia e análise econômica antes da incorporação.

Para avaliar o impacto desta doença e o benefício trazido pelo uso da profilaxia com PVZ em crianças cardiopatas submetidas à cirurgia cardíaca corretiva, é importante a avaliação do custo da doença por VSR nesta população de risco, especialmente nos pacientes que apresentaram previamente quadros de infecção respiratória. Com estes dados será possível realizar uma análise de custo efetividade da fármaco com base na redução estimada do tempo de hospitalizações e de complicações nesta população de risco para doença grave por VSR.

Levando em conta que a revisão e a análise crítica da literatura não evidenciaram artigos publicados a respeito da utilização de recursos e custos da profilaxia contra a infecção pelo VSR de crianças cardiopatas no Brasil, é de suma importância a presente avaliação econômica para tentar acrescentar novas bases ao processo decisório dos gestores em saúde.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

- ✓ Realizar a análise de custo efetividade do uso do PVZ em lactentes submetidos à cirurgia cardíaca para correção de cardiopatia congênita, na perspectiva do SUS.

2.2. Objetivos Específicos

- ✓ Realizar uma revisão sistemática (RS) sobre prevalência e sazonalidade do VSR no Brasil.
- ✓ Realizar uma RS sobre eficácia e segurança do PVZ em crianças.

3. MÉTODOS

A tese foi realizada em dois tópicos, sendo o primeiro deles referente às RS da literatura e o segundo a avaliação econômica.

3.1. Revisão Sistemática

Para a RS realizaram-se três buscas distintas: 1) eficácia, 2) segurança do PVZ para profilaxia da infecção por VSR em lactentes e 3) prevalência do VSR em lactentes no Brasil. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados Medline³¹, Cochrane³² e LILACS³³, sendo incluídos os seguintes tipos de estudos: coortes, ensaios clínicos controlados randomizados (ECR), metanálises e RS da literatura que avaliaram PVZ para profilaxia da infecção por VSR.

Durante a revisão sistemática, parte do trabalho foi utilizada na elaboração do BRATS 15¹⁷, contido no anexo A. Na realização do BRATS a autora e a co-orientadora atuaram como consultoras na realização da estratégia de busca, revisão da literatura e revisão do manuscrito.

A lógica da construção da estratégia de busca foi idêntica para as três diferentes revisões (eficácia, segurança, prevalência) e foi baseada na seguinte questão: o PVZ é eficaz em crianças cardiopatas? Para tal, estruturou-se a questão definindo a população (P), a intervenção (I), o controle (C) e os desfechos (O-outcomes), também denominado formato PICO³⁴, conforme quadro 1.

Quadro 1 - Questão Estruturada no Formato PICO

População	Lactentes ou lactentes cardiopatas
Intervenção	PVZ 15 mg/kg/doses, uma dose mensal no período sazonal
Comparadores	Placebo Nenhuma intervenção Medidas preventivas não medicamentosas
Desfechos	Infecção pelo VSR Número de hospitalização por VSR

	Número de óbitos Tempo de internação em enfermaria e UTI Ventilação Mecânica Pneumonia Número de internação UTI
Desenho de Estudo	ECR ou RS, para eventos adversos, também coorte, relato de casos

3.1.1. Elaboração da Estratégia de Busca

3.1.1.1. Fontes de Dados

Foram realizadas buscas no Registro Cochrane Central ³², MEDLINE via Pubmed³¹ e LILACS³³.

3.1.1.1.1 Vocabulário

As buscas foram realizadas para a base de dados do Pubmed (via vocabulário controlado MeSH- do inglês *Medical Subject Headings*) e adaptada para as demais bases de dados de acordo com as especificidades de cada uma. As estratégias de busca foram empregadas utilizando os sinônimos disponíveis nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para vocabulário controlado.

3.1.1.2. Critérios de inclusão e exclusão

Critérios de inclusão

- ✓ ECR e RS, para eventos adversos, também coorte e relato de caso.
- ✓ Lactentes do sexo masculino e feminino.
- ✓ Lactentes a termo ou prematuros.
- ✓ Lactentes com broncodisplasia ou não.
- ✓ PVZ profilático por via intramuscular independentemente da dose ou do número de doses.

- ✓ Desfechos: infecção pelo VSR, número de óbitos, redução do tempo de internação, ventilação mecânica, pneumonia, internação UTI e eventos adversos.

Critérios de exclusão

- ✓ Uso terapêutico.
- ✓ Pacientes com fibrose cística.
- ✓ Motavizumabe como comparador para eficácia, pois essa medicação não é utilizada no Brasil.

Foi realizada a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionou-se os estudos para inclusão na revisão. A busca considerou todos os artigos publicados até abril de 2013. Não houve exclusão por idioma. A inclusão e exclusão foram feitas de acordo com os critérios já citados.

3.1.2. Avaliação Econômica

Para a avaliação de custo-efetividade elaborou-se um modelo analítico de decisão para estimar a razão de custo efetividade com o uso do PVZ para profilaxia da infecção por VSR em crianças submetidas à cirurgia cardíaca, sob a perspectiva do SUS.

A árvore de decisão é uma representação gráfica dos cálculos do valor esperado, é uma ferramenta analítica para a análise de decisão, a qual é estruturada a sequência lógica e temporal do problema de decisão clínico³⁵. É uma ferramenta para tomada de decisão em uma condição de incerteza. É uma ferramenta simples e útil para problemas clínicos de curta duração e que não se repetem, os cenários não são recorrentes ao longo do tempo. Inicia-se da esquerda para direita, com uma situação clínica, de uma determinada categoria de pacientes. Há o nó de decisão (intervenções estudadas) com uma determinada probabilidade para cada braço (eventos esperados para cada intervenção) e nó terminal (desfechos clínicos relevantes associados a cada evento).³⁰

Esse modelo é ideal para o estudo de custo efetividade do PVZ na profilaxia da infecção do VSR no pós-operatório de cirurgia cardíaca, pois cada criança é operada apenas uma vez, sem recorrência na entrada do modelo. Entretanto vale lembrar que a recorrência da infecção pelo vírus pode ocorrer, mas não foi considerada neste modelo. O horizonte de tempo considerado foi o período pós-operatório.

Não foi considerada a infecção nosocomial, ou seja, o fato de que o lactente pode ser infectado após a cirurgia, dentro da UTI. O lactente que morreu foi considerado no grupo complicações.

Foram adotadas as seguintes premissas:

- ✓ A perspectiva foi do SUS.
- ✓ O horizonte temporal foi até a alta do pós-operatório de cirurgia cardíaca.
- ✓ Não foi aplicada taxa de desconto para custo nem para a efetividade.
- ✓ A efetividade foi mensurada em dias de internação evitados e complicações evitadas, que foi a internação para tratamento da complicação pela infecção por VSR.

Foram considerados os custos diretos relacionados ao pós-operatório de cirurgia cardíaca e suas complicações, que incluem as diárias hospitalares, os exames complementares, os medicamentos e honorários médicos. Esses recursos consumidos no modelo foram valorados da seguinte forma:

- ✓ Procedimentos médicos e hospitalizações segundo os dados do Sistema de Informações Ambulatoriais e Hospitalares (SIAH/DATASUS) ou do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do SUS (SIGTAP).
- ✓ Fármacos utilizados segundo o banco de preços do Ministério da Saúde.

Foi estimada a efetividade dos tratamentos, apresentando os resultados com base nos desfechos: 1) tempo de internação no pós-operatório de cirurgia cardíaca e 2) mortalidade. A razão de custo efetividade incremental (RCEI) na comparação do tratamento com PVZ versus o não uso desta medicação, foi baseada na seguinte fórmula:

$$\text{RCEI} = (\text{Custo incremental}) / (\text{Efetividade Incremental}).$$

O Custo incremental corresponde ao custo médio da profilaxia com PVZ menos o custo médio padrão. A efetividade incremental corresponde à diferença entre o

tempo médio de internação para alta hospitalar entre pacientes que receberam a profilaxia e os que não receberam. Foi realizada uma análise de sensibilidade dos dados de entrada no modelo, de acordo com os valores encontrados na literatura.

Para a construção do modelo, os dados de probabilidade dos estágios de saúde assim como os custos atribuídos para cada subgrupo foram inseridos e analisados nos programas Tree Age 2011 Pro Suite (TreeAge software, Willianstown, MA, EUA) e R 2.15.1 (R Core Team, Viena, Áustria). Foi realizada uma análise de sensibilidade determinística e probabilística dos dados de entrada inseridos no modelo.

3.1.3. Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INC, sendo aprovado com número de registro no INC: 0339/16-06-2011. Cadastrado no SISNEP com Folha de Rosto 430904. Como o projeto envolveu apenas revisão de uso de recursos em prontuários, foi solicitada e obtida a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Não há conflitos de interesse da autora nem de seus orientadores.

4. RESULTADOS

Os resultados das revisões sistemáticas, apesar de serem complementares, foram apresentados de forma estratificada pelos tipos de buscas / objetivos das revisões.

4.1. Revisão sistemática da eficácia do Palivizumabe

As estratégias de busca para eficácia do PVZ utilizadas para cada base de dados estão apresentadas no quadro 2.

Quadro 2 - Estratégias de buscas por base de dados utilizadas para identificar dados sobre eficácia do PVZ

Base de dados/ Estratégia de busca	Estudos
Pubmed	
Revisão Sistemática systematic[sb] AND (("Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh] OR "Respiratory Syncytial Virus" OR "Syncytial Virus, Respiratory" OR "Syncytial Viruses, Respiratory" OR "Virus, Respiratory Syncytial" OR "Viruses, Respiratory Syncytial" OR "Respiratory Syncytial Virus, Human"[Mesh] OR "Human respiratory syncytial virus" OR "Respiratory Syncytial Virus Infections"[Mesh] OR "Infections, Respiratory Syncytial Virus") AND ("palivizumab"[Supplementary Concept] OR "Synagis" OR "MedImmune brand of palivizumab" OR "Abbott brand of palivizumab" OR "MEDI 493" OR "monoclonal antibody MEDI-493" OR "MEDI-493"))	48
Ensaio Clínico (Therapy/Broad[filter]) AND (("Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh] OR "Respiratory Syncytial Virus" OR "Syncytial Virus, Respiratory" OR "Syncytial Viruses, Respiratory" OR "Virus, Respiratory Syncytial" OR "Viruses, Respiratory Syncytial" OR "Respiratory Syncytial Virus, Human"[Mesh] OR "Human respiratory syncytial virus" OR "Respiratory Syncytial Virus Infections"[Mesh] OR "Infections, Respiratory Syncytial Virus") AND ("palivizumab" [Supplementary Concept] OR "Synagis" OR "MedImmune brand of palivizumab" OR "Abbott brand of palivizumab" OR "MEDI 493" OR "monoclonal antibody MEDI-493" OR "MEDI-	388

493")) AND ("humans"[MeSH Terms] AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms])	
Cochrane library	
Cochrane Database of Systematic Reviews	
"Respiratory Syncytial Virus Infections" or "Respiratory Syncytial Virus, Human" or "Respiratory Syncytial Viruses" and "palivizumab"	31
LILACS	
palivizumab [Words]	11

Foram encontrados 48 títulos no PubMed na busca de revisões sistemáticas, 388 títulos para ECR, 11 títulos no LILACS e 31 na Cochrane. Dos 478 artigos, 35 eram duplicados e 401 foram excluídos pelo título. Trinta e oito foram excluídos pelo resumo, sendo que os motivos para exclusão foram 19 por tipo de estudo; três eram outras intervenções, um desfecho; cinco no uso terapêutico do PVZ; nove nas revisões não sistemáticas, um escalonamento de dose, restando assim quatro estudos para avaliação na íntegra. Dois estudos foram excluídos após leitura completa, por serem revisões não sistemáticas. Assim, dois estudos foram usados na extração dos dados (figura 1).

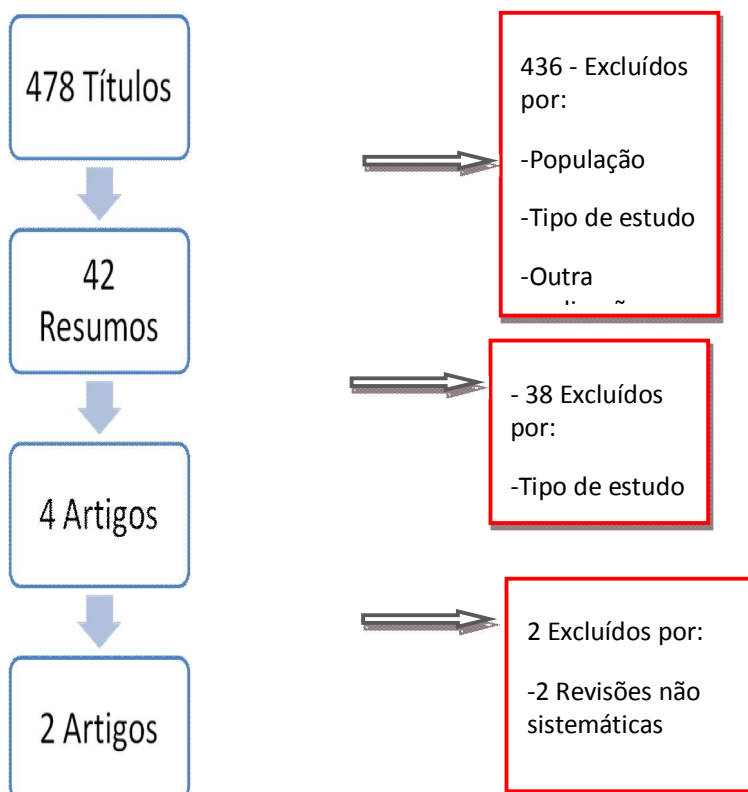


Figura 1- Fluxograma com critérios de exclusão PubMed, LILACS, Cochrane. Para a busca de eficácia

4.1.1 Descrição dos Estudos

As características dos estudos estão descritas na tabela 1.

As duas metanálises encontradas estão descritas na tabela 4. No estudo de Morris et al (2009)³⁶ foram avaliados três ECR contendo 1.168 pacientes no grupo controle e 1.663 no grupo PVZ, tanto para o uso de imunoglobulina para VSR (RSV-IGIV) quanto para PVZ. Quando analisado apenas o grupo de crianças que receberam PVZ, o risco relativo (RR) para hospitalização foi de 0,5 (IC 95% 0,38 a 0,66), $p < 0,00001$; Chi^2 0,67, $P = 0,70$; $I^2 = 0\%$. O uso do PVZ resultou em uma diminuição significativa de admissões em UTI, RR 0,29 (IC 95% 0,14 a 0,59), $P = 0,0007$; Chi^2 2,34, $P = 0,13$, $I^2 = 57,3\%$. O número necessário para tratar (NNT) para prevenir uma admissão na UTI foi de 20 (IC 95% 9 –30). O RR para hospitalização em prematuros (< 35 semanas de IG) recebendo PVZ foi de 0,2 (0,09- 0,46), $p = 0,0001$; porém só um estudo forneceu dados para esta análise. Os eventos adversos (EA) associados ao PVZ foram raros e os EA não específicos foram mais graves no grupo PVZ que no grupo controle. Não se encontrou uma redução significativa nem necessidade de ventilação mecânica nem em letalidade.

O estudo de Checcia et al (2011)³⁷ avaliaram-se três ECR e sete coortes com 7.495 pacientes no grupo controle e 7.349 pacientes no grupo PVZ e demonstrou que durante a estação de alto risco para VSR a mortalidade por todas as causas foi de 12/ 6380 (0,19%) para o grupo PVZ e 33/ 8182 (0,53%) para crianças sem profilaxia (*odds ratio* de Peto, 0,30; IC 95%, 0,17–0,55). Somente cinco mortes especificamente relacionadas ao VSR foram relatadas e a maioria dos estudos não relatou mortes associadas ao VSR. A taxa de hospitalização relacionada ao VSR foi significativamente menor no grupo PVZ comparado ao grupo que não recebeu o medicamento (4,1% vs. 10,4%; *odds ratio*, 0,35; IC 95%, 0,25–0,47). Porém este estudo foi considerado com menor qualidade que o primeiro por realizar a metanálise com ECR e coortes.

Tabela 1- Características e descrição dos estudos incluídos na busca referente à eficácia do PVZ

Estudo	Morris 2009³⁶	Checchia 2011³⁷
Numero de participantes	1.168 Controle 1.663 PVZ	7.495 Controle 7.349 PVZ
Tipo de estudo	Metanálise (3 ECR) Incluído em Checchia	Metanálise (3ECR e 7 coortes)
Intervenção	PVZ 15mg/kg/dose	PVZ15mg/kg/dose
Comparadores	Placebo ou outro fármaco ou nada	Placebo ou outro fármaco ou nada
Desfechos	Hospitalização por infecção pelo VSR	Hospitalização por VSR Óbito
Resultados	RR=0,50 (0,38-0,66)	Mortalidade: OR=0,3(0,17-0,55) Hospitalização: OR 0,35(0,25-0,47), RR=39 Hospitalização Cardiopatia Congênita: OR= 0,52 (0,34, 0,80); RR=0,55

ECR: Ensaio Clínico Randomizado; VSR: Vírus Sincicial Respiratório; NA: Não se aplica

4.2. Avaliação das Características Metodológicas

Os estudos foram avaliados quanto às suas características metodológicas principais, com base nos seguintes itens da tabela 2.

Tabela 2 - Avaliação da qualidade da evidência de revisões sistemáticas segundo classificação do Ministério da Saúde³⁸.

Parâmetros avaliados	Morris 2009 ³⁶	Checchia 2011 ³⁷
A revisão se baseou numa pergunta estruturada, explícita e sensível?	Sim	Sim
A busca por estudos relevantes foi detalhada e completa?	Sim	Sim
Os estudos primários apresentavam alta qualidade metodológica?	Sim	Não
A avaliação dos estudos incluídos pode ser reproduzida?	Sim	Sim
Os resultados foram semelhantes de estudo para estudo?	Sim	Sim
Qual a precisão dos resultados?	Preciso	Preciso
Todos os desfechos importantes foram considerados?	Sim	Sim
Classificação de Nível de Evidência Científica da <i>Oxford Centre for Evidence Based Medicine</i> ³⁹	1A	2A

Oxford Centre for Evidence Based Medicine: Classificação de evidências científicas.

4.3. Revisão Sistemática da Segurança do PVZ em crianças.

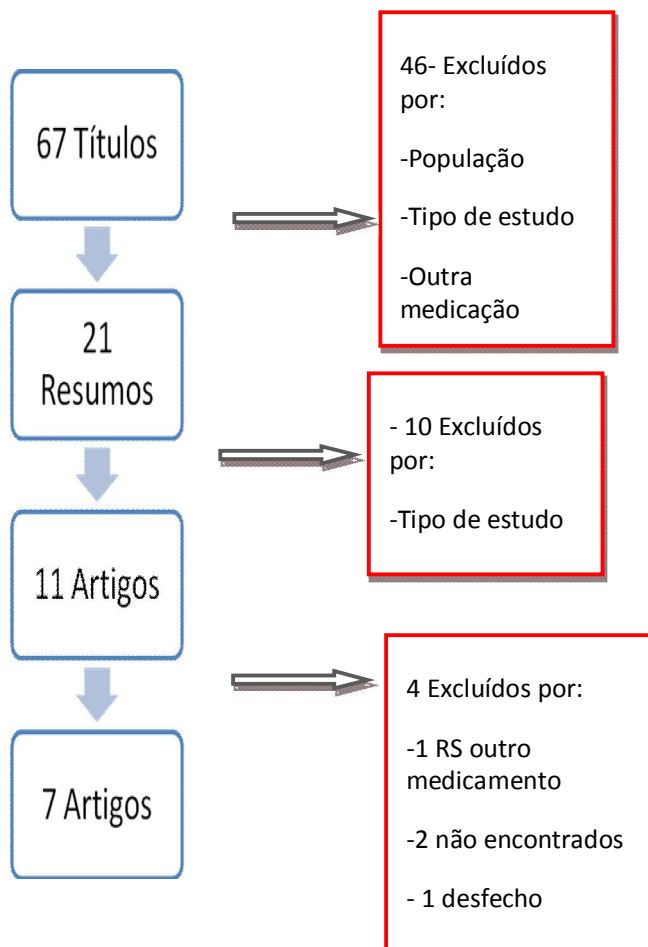
Como toda medicação pode levar a eventos adversos (EA), e esses podem ser determinantes no prognóstico da doença e, em função disso foram avaliados para ver a necessidade de serem considerados no modelo. Para tal, realizou-se uma busca mais específica para EA, conforme quadro 3.

Quadro 3- Busca de Segurança

Base de dados/ Estratégia de busca	Estudos
Pubmed	
("Drug Toxicity"[Mesh] OR "Drug Toxicities" OR " Toxicities, Drug" OR "Toxicity, Drug" OR "Drug Safety" OR "Safety, Drug" OR "Adverse Drug Reaction" OR "Adverse Drug Reactions" OR "Drug Reaction, Adverse" OR "Drug Reactions, Adverse" OR "Reaction, Adverse Drug" OR "Reactions, Adverse Drug" OR "Adverse Drug Event" OR "Adverse Drug Events" OR "Drug Event, Adverse" OR "Drug Events, Adverse" OR "Event, Adverse Drug" OR "Events, Adverse Drug") AND ("palivizumab" [Supplementary Concept] OR "Synagis" OR "MedImmune brand of palivizumab" OR "Abbott brand of palivizumab" OR "MEDI 493" OR "monoclonal antibody MEDI-493" OR "MEDI-493")	28
Cochrane library/ central	
Palivizumab	28
LiLACS	
palivizumab [Words]	11

Nos resultados dessa busca foram encontrados 28 títulos na PubMed, 11 títulos no LILACS e 28 na Cochrane. Dos 67 artigos, 18 eram duplicados e 28 foram excluídos pelo título. Dez foram excluídos pelo resumo. Dos 11 estudos para avaliação na íntegra, quatro foram excluídos, um por ser uma RS com estudos de outros medicamentos, um por não apresentar dados de segurança e dois por não estarem disponíveis (sem acesso a revista). Assim sete estudos foram incluídos para a extração dos dados, conforme figura 2.

Figura 2 - Fluxograma com critérios de exclusão e descarte PubMed, LILACS, Cochrane, para busca de segurança.



Entre os sete artigos incluídos, quatro eram observacionais e três ECR como pode ser observado na quadro 4. Nenhum deles foi desenvolvido no Brasil e o tempo de seguimento médio foi de 150 dias ou 30 dias após a última dose recebida do medicamento. Entre os ECR, o estudo de Feltes 2011⁴⁰ avaliou 1236 crianças cardiopatas, 624 receberam motavizumabe e 612 receberam PVZ. O autor observou que 8,8% dos eventos adversos ocorridos foram relacionados ao PVZ e devido a isso um paciente deixou de receber o medicamento. Nenhuma morte foi relacionada com o tratamento.

No estudo de Lacaze-Masmonteil et al (2002)⁴¹ foram relatados três casos de apneia (0,6%);três de febre (0,6%); dois de dor no local da injeção (0,4%); dois de

hiperventilação (0,4%); um de astenia, um de vômito, um de diarreia, um de bronquite; um de piora da tosse; um de urticária (0,2% cada).

No estudo de Saji et al (2005)⁴² com crianças cardiopatas, nenhuma criança morreu ou necessitou de ventilação mecânica. Houve nove EA (febre, vômito, rinite e dispneia) em cinco crianças e não houve correlação entre os EA e o tratamento com PVZ. Já no estudo de Lacaze-Masmonteil et al (2003)⁴³ foram relatados febre, reação no local da injeção, diarreia, anorexia, epistaxe e ataxia. Os estudos estão descritos no quadro 4. Nos três estudos acima, não foram observados óbitos e os casos mais graves de EA de um caso de ataxia e três casos de apneias tiveram possível relação com a medicação.

Estudo	Impact Study 1998¹⁸	Feltes 2003¹⁹	Feltes 2011⁴⁰
País	EUA; Canadá; Inglaterra	EUA, Canadá, Suécia, Alemanha, Polônia, França, Inglaterra.	EUA, Europa, outros
Número de participantes	1.502 total 500 placebo 1.002 PVZ	1.287 total 639 PVZ 648 Placebo	1.236 crianças cardiopatas 624 motavizumabe 612 palivizumabe
Idade (média e desvio padrão) em meses	Placebo: 5,7 (0,15) PVZ: 6 (0,21)	PVZ: 6,8 (0,2) Placebo: 6,5 (0,2)	Motavizumabe: 8,47 (6,40) PVZ: 8,18 (6,51)
Tipo de estudo	ECR	ECR	ECR
Intervenção	PVZ 15mg/kg/dose a cada 30 dias total de 5 doses	PVZ 15mg/kg/dose a cada 30 dias total de 5 doses	Motavizumabe 15mg/kg/dose a cada 30 dias total de 5 doses
Comparadores	Placebo	Placebo	PVZ 15mg/kg/dose, mensal, 5 doses
Eventos adversos	EA placebo: 10% (febre 3,0%; nervosismo 2,6%; reação local 1,6%) EA intervenção: 11% (febre 2,8%; nervosismo 2,5%; reação local 2,6%)	Nenhuma criança descontinuou a medicação por EA. Reação no local da aplicação PVZ (3,4%); Placebo (2,2%)	8,8 % dos eventos adversos ocorridos foram relacionados ao PVZ e um paciente deixou de receber a medicação devido ao evento adverso

EUA: Estados Unidos da America; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; VSR: Vírus Sincicial Respiratório; PVZ: Palivizumabe; NA: Não se aplica

Quadro 4 - Características e descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática de segurança do PVZ utilizado em crianças cardiopatas

Estudo	Kusuda 2006 ⁴⁴	Lacaze-Masmonteil 2002 ⁴¹	Saji 2005 ⁴²	Lacaze-Masmonteil 2003 ⁴³
País	Japão	França	Japão	Europa e Canadá
Numero de participantes	2.806 PVZ 3.496 sem receber nada	516 crianças < 2 anos	108 PVZ, cardiopatas	71 na primeira estação 63 na segunda estação
Tipo de estudo	Observacional	4,6	Observacional	Observacional
Intervenção	PVZ	Coorte prospectiva	PVZ	PVZ
Comparadores	Sem receber nada	PVZ 15mg/kg/dose a cada 30 dias total de 1 a 5 doses	Sem receber nada	Sem receber nada
Eventos adversos	Relatada baixa incidência de EA, porém não foram mostrados os dados	Não há	9 EA em 5 crianças sem relação com a medicação	1 febre: 1 reação no local da injeção, 1 diarreia, 1 anorexia, 1 epistaxe e 1 ataxia
		3 apnéias (0,6%); 3 febre (0,6%); 2 de dor no local da injeção (0,4%); 2 de hiperventilação (0,4%);		

Continuação do quadro 4 - Características e descrição dos estudos incluídos na revisão sistemática de segurança do PVZ utilizado em crianças cardiopatas

4.4. Avaliação das Características Metodológicas da Segurança.

Os estudos foram avaliados quanto às suas características metodológicas principais, com base nos seguintes itens, conforme a tabela 3.

Tabela 3 - Avaliação da qualidade da evidência de ECR segundo o Ministério da Saúde

Parâmetros avaliados	Impact Study 1998¹⁸	Feltes 2003¹⁹	Feltes 2011⁴⁰
O estudo é randomizado?	Sim	Sim	Sim
A alocação dos pacientes nos grupos foi sigilosa?	Sim	Sim	Sim
Os pacientes foram analisados nos grupos aos quais foram randomizados?	Sim	Sim	Sim
Os pacientes dos dois grupos eram semelhantes com relação a fatores de prognóstico previamente conhecidos?	Sim	Sim	Sim
O estudo foi cego?	Sim	Sim	Sim
Fora a intervenção experimental, os grupos foram tratados igualmente?	Sim	Sim	Sim
O acompanhamento foi completo?	Sim	Sim	Sim
Quão significativo foi o efeito do tratamento?	Muito significativo	Muito significativo	Significativo
Quão precisos foram os efeitos do tratamento?	Preciso	Preciso	Preciso
Os pacientes do estudo são semelhantes aos de interesse?	Sim	Sim	Sim
Todos os desfechos importantes foram considerados?	Sim	Sim	Sim
Classificação de Nível de Evidência Científica da Oxford Centre for Evidence Based Medicine	1B	1B	1B

4.4.1. Busca de dados epidemiológicos no Brasil

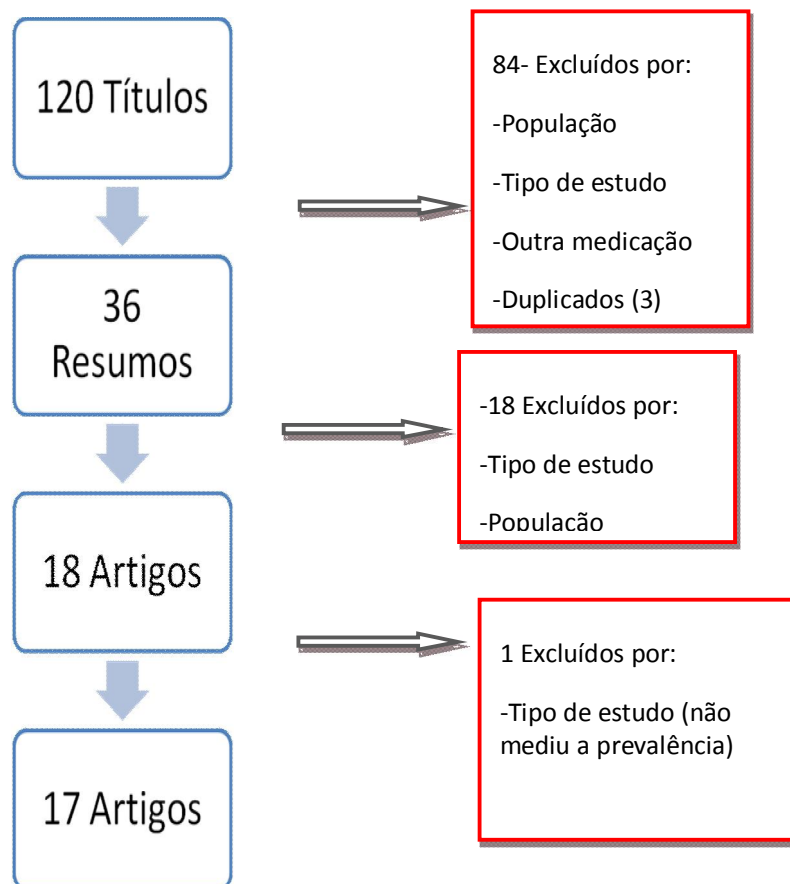
A estratégia de busca utilizada para a coleta dos dados epidemiológicos do VSR no Brasil, assim como os resultados dessa busca, estão apresentados no quadro 5.

Quadro 5 - Busca de dados epidemiológicos no Brasil

Base de dados/ Estratégia de busca	Estudos
Pubmed	
("respiratory syncytial virus infections"[MeSH Terms] OR ("respiratory"[All Fields] AND "syncytial"[All Fields] AND "virus"[All Fields] AND "infections"[All Fields]) OR "respiratory syncytial virus infections"[All Fields] OR ("respiratory"[All Fields] AND "syncytial"[All Fields] AND "virus"[All Fields] AND "infection"[All Fields]) OR "respiratory syncytial virus infection"[All Fields]) AND ("brazil"[MeSH Terms] OR "brazil"[All Fields])	112
Cochrane library	
Respiratory syncytial virus And Brazil	0
LiLACS	
Vírus sincicial respiratório [Palavras] and Brasil [Palavras]	8

Nos resultados dessa busca foram encontrados 112 títulos no PubMed e oito na Cochrane. Dos 120 artigos, três eram duplicados e 81 foram excluídos pelo título. Dezoito foram excluídos pelo resumo. Dos 18 estudos para avaliação na íntegra, um foi excluído por tipo de estudo conforme figura 3.

Figura 3 - Fluxograma com critérios de exclusão e descarte PubMed, LILACS, Cochrane, para busca dos estudos epidemiológicos.



No quadro 6 estão descritos os estudos, data coleta, cidade, idade das crianças, local coleta, diagnóstico da internação, número total de crianças internadas, número de crianças que apresentaram positividade para VSR e descrição de sazonalidade.

NOME	DATA COLETA	CIDADE	IDADE	LOCAL COLETA	DIAGNOSTICO	n	VSR	SAZONALIDADE
Silva 2013 ⁴⁵	Abril a Novembro 2007	Porto Alegre	<3 anos	Hospitais	IVAI	260	139	NR
Lamarão 2012 ⁴⁶	Novembro 2006 a Outubro 2007	Belém-PA	<3 anos	8 hospitais	Pneumonia Comunitária	1050	243/1050 23.1%	Janeiro a Julho (Abril a Junho)
Bueno 2012 ⁴⁷	Abril a Setembro 2004, 2007, 2008	Campinas-SP	0-12 meses	UTI	IVAI	21	8/21 38.1%	NR
Salomão Jr. 2011 ⁴⁸	Mai 2004 a Setembro 2005	São José Rio Preto-SP	<6 anos 48,2% lactentes	Hospital	IVAI	290	85 (29.3%)	Março a Outubro
Nascimento-Carvalho 2010 ⁴⁹	Setembro 2003 a Maio 2005	Salvador-Ba	<5 anos	Centro pediátrico	Pneumonia Comunitária	184	15%	Abril - Junho
Oliveira 2008 ⁵⁰	2000-2007	Uberlândia-MG	<5 anos (4-4,2 meses)	Hospital universitário	IVAI	475	128/475 26.9%	Janeiro a Junho (Abril a Maio)

IVAI: infecção das vias aéreas inferiores; NR: não relata

Quadro 6 - Descrição dos estudos epidemiológicos brasileiros

NOME	DATA COLETA	CIDADE	IDADE	LOCAL COLETA	DIAGNOSTICO	n	VSR	SAZONALIDADE
Pecchini 2008 ²³	Fevereiro 2005 a Setembro 2006	São Paulo-SP	< 60meses (mediana 7,9 meses)	Hospital Universitário	IVAI	455	29%	Março a Setembro (Março-Agosto)
Moura 2006 ⁵¹	Janeiro 2001 a Julho 2004	Fortaleza-CE	Qualquer idade	Hospital	IVAI	1950	409 21%	Abril-Junho
Ricetto 2006 ⁵²	Abril a Setembro 2004	Campinas-SP	< 1 ano Media 4,45 meses	Hospital	IVAI	149	26 17.5%	Abril-Junho
Calegari 2005 ²¹	Abril- 2000 a Junho, 2003	Uberlândia-MG	<5 anos	Hospital	IVAI	317	24% 76/317	Fevereiro a agosto (Maio)
Diniz 2005 ⁵³	Novembro 2000-2002	São Paulo-SP	Neonatal	UTI Neonatal	IVAI	78	14.10%	NR
Straliotto 2004 ⁵⁴	Junho a Dezembro 1996	Porto alegre-RS	<7 anos	UTI	IVAI	261	71/261 27,2%	NR

IVAI: infecção das vias aéreas inferiores; NR: não relata

Quadro 6 (Continuação) - descrição dos estudos epidemiológicos brasileiros

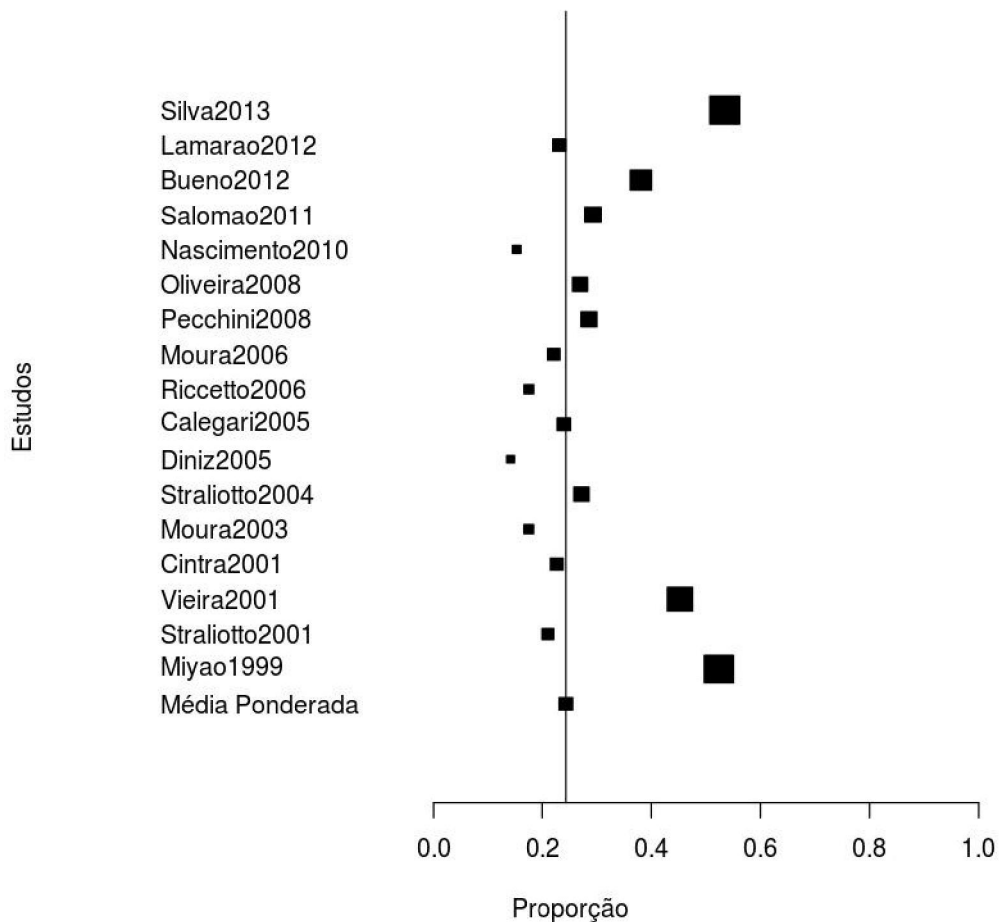
NOME	DATA COLETA	CIDADE	IDADE	LOCAL COLETA	DIAGNOSTICO	n	VSR	SAZONALIDADE
Moura 2003 ⁵⁵	Janeiro a Dezembro 1998	Salvador-Ba	< 5 anos	Hospital	IVAI	482	84	Maio a Julho
Cintra 2001 ²²	Maio 1993 Dezembro 1995	Ribeirão Preto-SP	<2 anos	Emergência	IVAI	829	188 (21.3%)	Fevereiro-Julho
Straliozzo 2001 ²⁴	1990 a 1995 e 1998	Porto Alegre-RS	<5 anos	Hospital	IVAI	2337	492 (21%)	Julho a agosto
Vieira 2001 ⁶	Março 1995 a Março 1996	São Paulo-SP	<15 anos Mediana 10,5 meses	Hospital	IVAI	237	100/237 42%	Maio a agosto
Miyao 1999 ⁸	Abril a Junho 1996	São Paulo	<5 anos	Hospital	IVAI	126	66	NR

IVAI: infecção das vias aéreas inferiores; NR: não relata

Em todos os estudos, as crianças internadas com sintomas de IVAI tiveram a secreção nasal coletada por lavado nasal ou *swab* e a detecção viral realizada por reação de imunofluorescência direta ou indireta ou ainda por biologia molecular (Reação em Cadeia da Polimerase).

Levando em consideração todos os estudos da revisão, a proporção média de crianças com infecção por VSR, entre as internadas por IVAI, foi de 24,35% (figura 4). Se observarmos apenas as crianças menores de um ano, menores de dois anos e menores de cinco anos terão, respectivamente, a média ponderada foi de 28,64%; 26,92% e 24,10%.

Figura 4 - Estudo com frequência / prevalência de VSR positivo em crianças internadas e média ponderada.



Os estudos demonstraram que na região sudeste do Brasil houve isolamento do vírus de janeiro a outubro, com mais casos de abril a julho. Na região sul de julho a agosto, na nordeste de abril a junho e na norte de janeiro a julho, com mais casos de abril a junho.

4.5. Análise de custo efetividade

Usando o programa de computador TreeAge Pro Suite 2011 (TreeAge software, Willianstown, MA, USA) construímos um modelo analítico de decisão (árvore de decisão) para estimar a razão de custo-efetividade do uso profilático do PVZ em lactentes cardiopatas submetidos a cirurgia cardíaca corretiva.

Todos os lactentes foram submetidos à cirurgia cardíaca, sendo considerada a mesma cirurgia para cada braço. Um braço é dos lactentes que receberam a profilaxia com PVZ e o outro dos lactentes que não receberam. A complicação avaliada foi a infecção pelo VSR, levando a criança a ficar internada para o tratamento para pneumonia e a criança sem complicação ficar internada apenas o tempo para o tratamento habitual para o pós-operatório de cirurgia cardíaca.

Custos

O modelo considera os custos médios diretos do SUS, entre eles o custo da internação hospitalar em terapia intensiva, custo da internação para tratamento de pneumonia e o custo do medicamento (Palivizumabe). Os custos foram obtidos dos Sistemas de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP)⁵⁶, competência 03/2013 e Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde (BPS)⁵⁷, dados de 2012, respectivamente.

Para determinar a probabilidade de complicação utilizou-se o dado de Feltes et al (2003)¹⁹ que mostrou uma redução relativa de risco de internação hospitalar de 45% dentre os pacientes que receberam PVZ (5,3% de hospitalização) e o grupo placebo (9,7% de hospitalização). No mesmo estudo, demonstrou-se que a mortalidade foi de 3,3% no grupo PVZ e 4,2% no grupo placebo, conforme tabela 4.

Para os dias de internação hospitalar, foram utilizados como premissas os dados do estudo de Khongphatthanayothin et al (1999)¹². Esse estudo de coorte retrospectivo avaliou crianças no pós-operatório de cirurgia cardíaca que tiveram o

diagnóstico de infecção por VSR. As crianças foram divididas em dois grupos: Grupo I (n=13) composto por crianças de 25 dias a 40 meses de idade que foram submetidas à cirurgia durante a mesma internação na qual tiveram o diagnóstico de infecção por VSR (tempo de internação de 37 dias); grupo II (n=12), composto de crianças que tiveram alta para tratamento do VSR e retornaram em outra internação para a cirurgia cardíaca.

Os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca tardia, após alta hospitalar e recuperação da infecção por VSR, foram considerados os pacientes sem complicação pós-operatória pelo VRS. Aqueles submetidos à cirurgia precoce, ou seja, na vigência de infecção por VSR, foram os pacientes que apresentaram complicações, independentemente do braço que estavam no estudo Feltes et al (2003), no qual foi avaliado o palivizumabe para profilaxia de infecção grave por VSR.¹⁹ Os pacientes que utilizaram PVZ, apresentaram uma redução relativa de internação de 56% e 88% em dias de ventilação mecânica. Os dias de ventilação mecânica foram utilizados como *proxy* de dias de UTI.

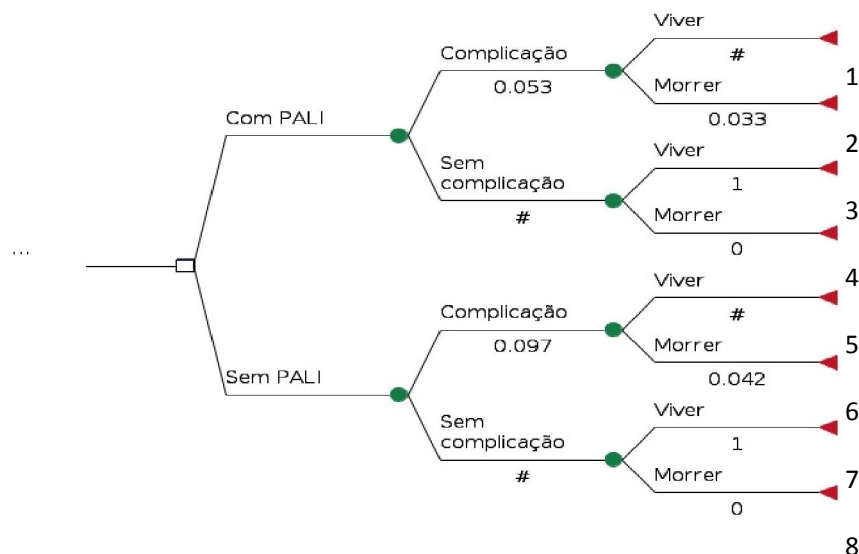
Foi utilizada como premissa que todas os lactentes de cada braço seriam submetidas à mesma cirurgia e, portanto ficariam internadas pelo mesmo tempo caso não houvesse complicação. A criança que apresentar uma complicação por VSR necessita de uma nova Autorização de Internação Hospitalar (AIH) para tratamento de pneumonia (procedimento 303140151- Tratamento de Pneumonia ou gripe) no valor de R\$ 582,42, que permite uma internação de até oito dias. O paciente que necessita permanecer mais dias internado tem o custo adicional de R\$ 20,06 por dia (procedimento 802010199- Diário de permanência maior), que pode ser repetido por até 99 dias⁵⁶. Os custos com os dias de internação em UTI são computados separadamente sendo R\$ 508,63 (procedimento 802010075- Diária UTI-P_III). O valor utilizado para o preço do PVZ foi retirado do BPS com a média dos valores de 2012, sendo R\$ 3.335,14 por frasco ampola⁵⁷. Para o cálculo da dose diária definida (DDD) assumiu-se a posologia de 15mg/Kg e que o peso médio das crianças seria de cinco quilos. Dessa forma, calculou-se o preço médio do miligrama do PVZ em R\$ 33,35 e definiu-se a DDD de 75mg o que gerou um custo total de R\$ 2.501,35 por dose do medicamento, conforme especificado na tabela 4.

Tabela 4 - Parâmetros do modelo

Parâmetro	Valores	Fonte
Parâmetros para a efetividade		
Probabilidade hospitalização grupo com PVZ	5,3% (34/639)	Feltes 2003
Probabilidade hospitalização grupo sem PVZ	9.7% (63/648)	Feltes 2003
Probabilidade óbito em infectados PVZ	3.3% (21/639)	Feltes 2003
Probabilidade óbito em infectados grupo controle	4.2% (27/648)	Feltes 2003
Redução relativa - Dias de hospitalização com PVZ	56% (367/ 836)	Feltes 2003
Redução relativa - Dias de ventilação mecânica com PVZ	88% (42/354)	Feltes 2003
Dias de internação	20	Khongphatthanayothin 1999
Dias de internação tardio	6	Khongphatthanayothin 1999
Dias UTI	16	Khongphatthanayothin 1999
Dias UTI tardio	4	Khongphatthanayothin 1999
Parâmetros para os custos		
303140151 - Tratamento de Pneumonia ou gripe	582,42	SIGTAP
802010075 - Diária UTI-P_III	508,63	SIGTAP
802010199 - Diária de permanência maior	20,06	SIGTAP
Custo PVZ	3.335,14	BPS

Na primeira árvore de decisão realizada, o desfecho clínico utilizado para avaliação da efetividade foi o tempo de hospitalização, sendo avaliados os dias de internação em UTI e os dias de internação hospitalar no pós-operatório de cirurgia cardíaca, conforme apresentado na figura 5 e no quadro 7 (PALI=PVZ).

Figura 5 - Árvore de decisão por dia de internação evitado



Quadro 7- Probabilidades da árvore de decisão para dias de internação evitado

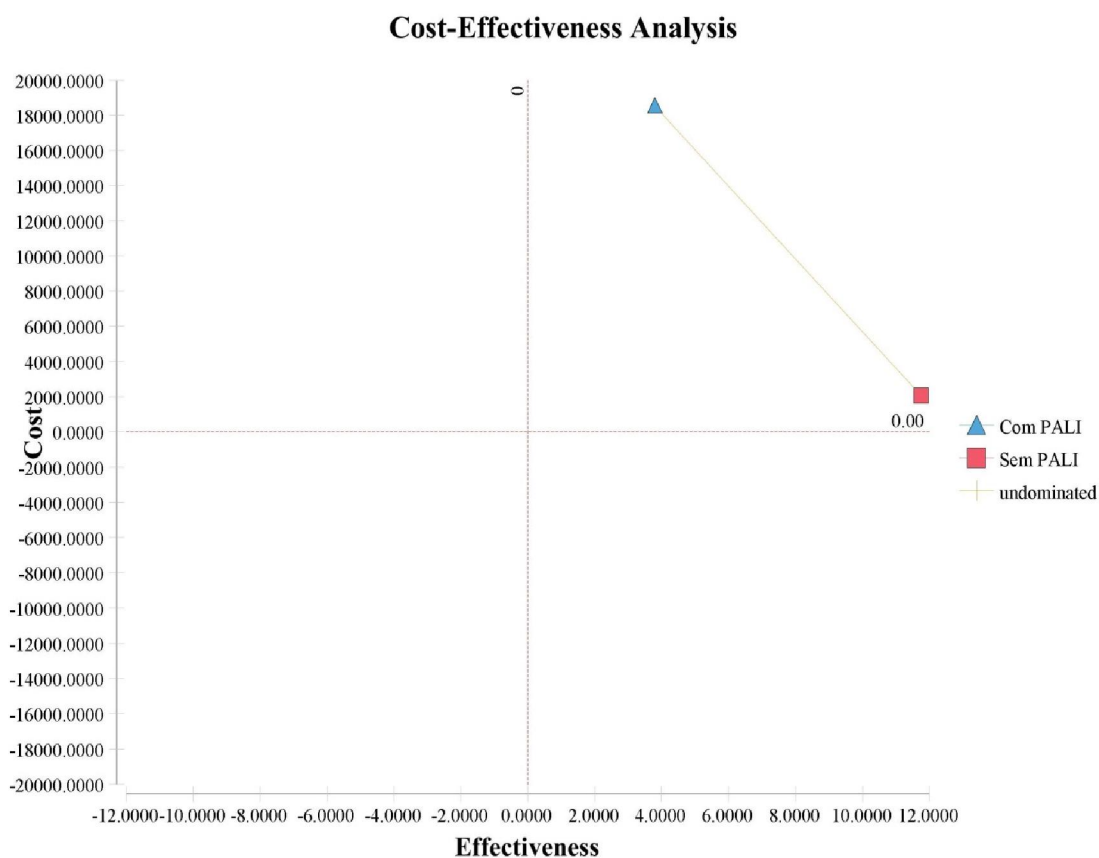
1	$(\text{Custo_Pali} * \text{Doses}) + (582.42 + 12 * 20.06) + 11 * 508.63 / (\text{Dias_Internacao} * 44\% + \text{Dias_UTI} * 22\%)$
2	$(\text{Custo_Pali} * \text{Doses}) + (582.42 + 12 * 20.06) + 11 * 508.63 / (\text{Dias_Internacao} * 44\% + \text{Dias_UTI} * 22\%)$
3	$(\text{Custo_Pali} * \text{Doses}) + 582.42 + 2 * 508.63 / (\text{Dias_Internacao_Tardio} * 44\% + \text{Dias_UTI_Tardio} * 22\%)$
4	$(\text{Custo_Pali} * \text{Doses}) + 582.42 + 2 * 508.63 / (\text{Dias_Internacao_Tardio} * 44\% + \text{Dias_UTI_Tardio} * 22\%)$
5	$(582.42 + 12 * 20.06) + 11 * 508.63 / (\text{Dias_Internacao} + \text{Dias_UTI})$
6	$(582.42 + 12 * 20.06) + 11 * 508.63 / (\text{Dias_Internacao} + \text{Dias_UTI})$
7	$582.42 + 2 * 508.63 / (\text{Dias_Internacao_Tardio} + \text{Dias_UTI_Tardio})$
8	$582.42 + 2 * 508.63 / \text{Dias_Internacao_Tardio} + \text{Dias_UTI_Tardio}$

Custo pali: Custo do PVZ; Doses: número de doses de PVZ; Dias_Intervação: dias de internação em enfermaria em quem complicou; Dias_UTI: dias de internação em UTI em quem complicou;

Dias_Intervação_tardio: dias de internação em enfermaria em quem não complicou; Dias_UTI_tardio: dias de internação em UTI em quem não complicou

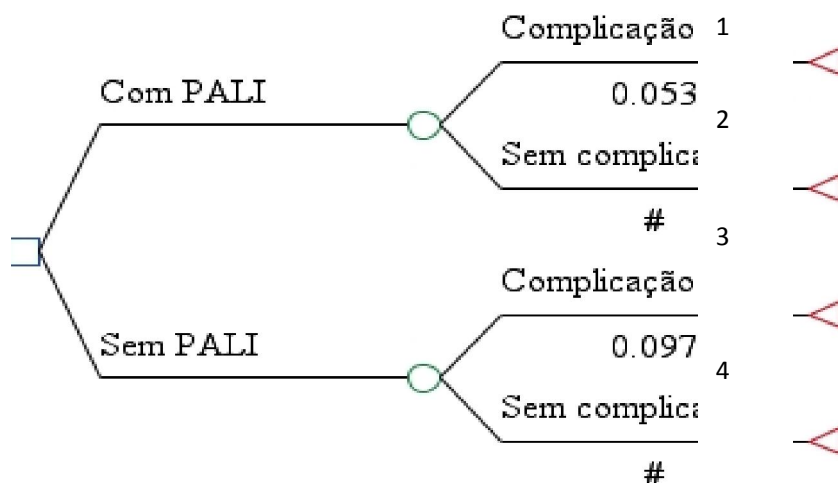
A primeira árvore mostrou que o uso do PVZ, para dias de internação evitado, tem um custo de R\$ 18.530,75 por quatro dias de internação e o placebo um custo de R\$ 2.067,06 por doze dias de internação. A razão de custo efetividade incremental foi de R\$2.071,90 por dia de internação evitado, conforme o gráfico na figura 6.

Figura 6 - Custo efetividade por dias de internação.



Foi realizada uma segunda árvore de decisão, modificando o desfecho clínico da efetividade para complicação evitada, sendo essa complicação a infecção por VSR. Os valores foram os mesmos utilizados na árvore anterior, demonstrados na figura 7 e quadro 8. (PALI=PVZ)

Figura 7 – Árvore de decisão por complicação evitada.



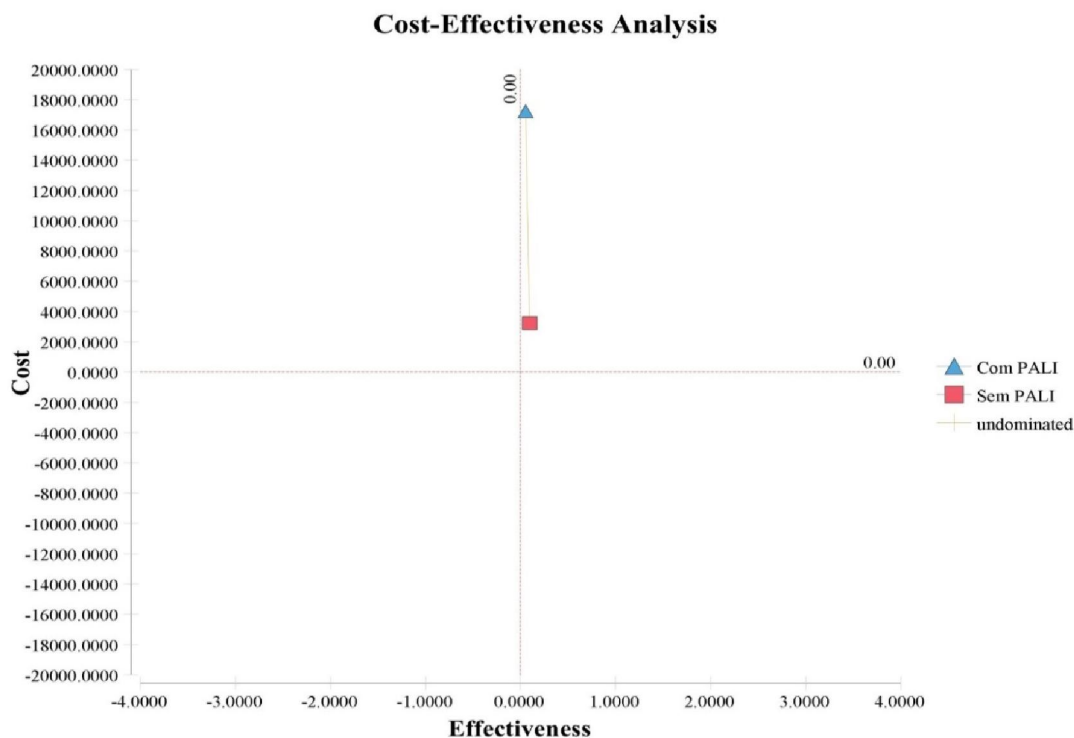
Quadro 8 - Probabilidades da árvore de decisão para complicações evitadas.

1	$(\text{Custo_Pali} * \text{Doses}) + ((582.42 + \text{Dias_Internacao} * 20.06) * 44\%) + (\text{Dias_UTI} * 508.63 * 22\%) / 1$
2	$(\text{Custo_Pali} * \text{Doses}) + (\text{Dias_UTI_Tardio} * 508.63 * 22\%) / 0$
3	$(582.42 + \text{Dias_Internacao} * 20.06) + \text{Dias_UTI} * 508.63 / 1$
4	$582.42 + \text{Dias_UTI_Tardio} * 508.63 / 0$

Custo pali: Custo do PVZ; Doses: número de doses de PVZ; Dias_Intervacão: dias de internação em enfermaria em quem complicou; Dias_UTI: dias de internação em UTI em quem complicou; Dias_UTI_tardio: dias de internação em UTI em quem não complicou

O modelo mostrou que o uso do PVZ, para complicação evitada, tem um custo de R\$ 17.213,65 para probabilidade de complicação de 0,053 e o placebo R\$ 3.232,33 para probabilidade de complicação de 0,097. O custo efetividade incremental foi de R\$317.757,33 por complicação evitada. Como a probabilidade de morrer, uma vez infectado, é muito semelhante nos dois braços, praticamente não há diferença na efetividade, como observado na figura 8.

Figura 8 - Custo efetividade por complicação evitada.



Observa-se que na análise dos dias de internação a intervenção com PVZ é mais cara, porém mais efetiva e na análise por complicação evitada a intervenção com PVZ é mais cara e tem uma efetividade muito pequena, ficando a RCEI muito elevada (Tabela 5).

Tabela 5 - Custo, efetividade e relação de custo-efetividade incremental entre as estratégias em comparação e tipo de análise.

	Custo total (R\$)	Efetividade	RCEI
Análise por dia de internação			
PVZ	18.530,75	4 dias de internação	R\$ 2.071,90 por dia de internação evitado
Placebo	2.067,06	12 dias de internação	
Análise por complicação evitada			
PVZ	17.213,65	0,053	R\$ 317.757,33 por complicação evitada
Placebo	3.232,33	0,097	

4.5.1. Análise de sensibilidade

Foi realizada análise de sensibilidade determinística para avaliar a robustez dos resultados. A análise de sensibilidade é definida como uma técnica de avaliação da incerteza utilizada para comprovar o grau de estabilidade dos resultados da análise e até que ponto esse grau é mantido, quando valores de variáveis principais são modificados dentro de limites razoáveis.

Após análise do gráfico de tornado, da primeira árvore, (Figura 9), utilizaram-se as quatro variáveis de maior impacto no resultado do modelo para realizar a análise de sensibilidade probabilística, são elas: Dias de internação hospitalar tardio, dias de internação, doses e dias em UTI, as variações dos parâmetros estão na tabela 6.

Figura 9 - Gráfico de tornado da árvore com desfecho de dias de internação.

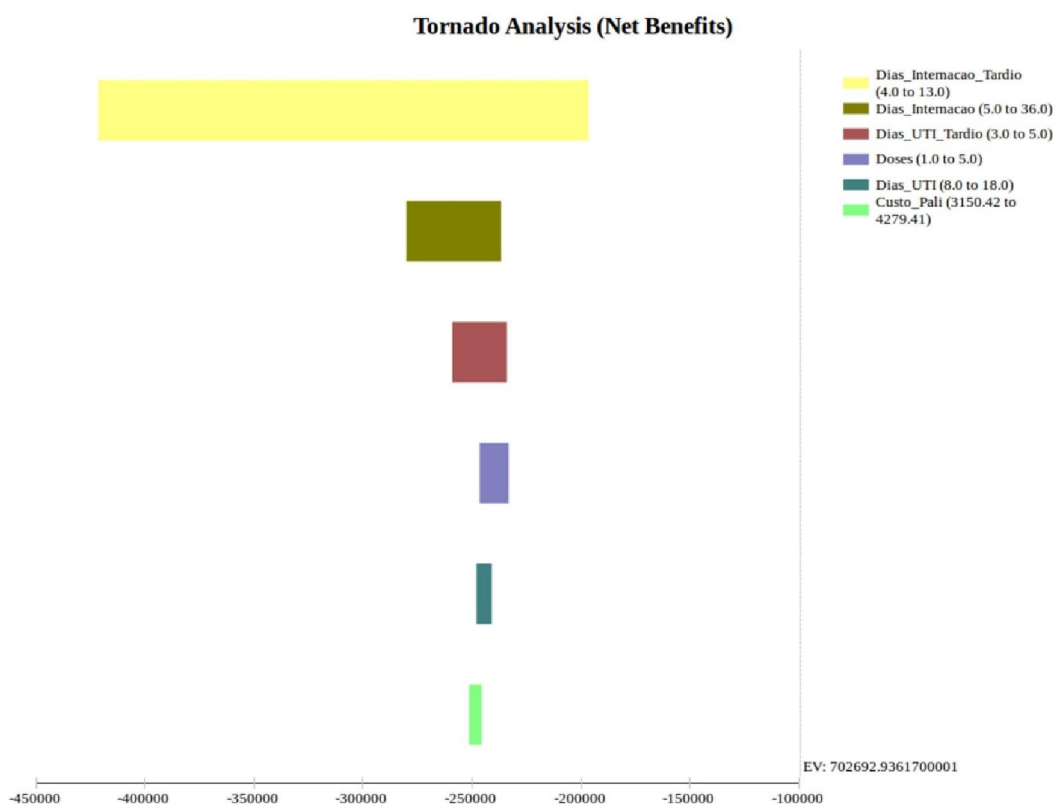


Tabela 6 - Variação dos parâmetros na análise de sensibilidade e relações de custo-efetividade incrementais resultantes (RCEI).

Parâmetros	Oscilação	Variação na RCEI R\$	
Doses	1,0 a 5,0	393,04	2.071,90
Dias_Internacao_Tardio	4,0 a 13,0	1.450,50	2.360,89
Custo_Pali R\$	3150,42 a 4279,41	1.955,67	2.666,07
Dias_Internacao	5,0 a 36,0	1.694,76	2.215,72
Dias_UTI_Tardio	3,0 a 5,0	1.905,34	2.270,38
Dias_UTI	8,0 a 18,0	2.028,34	2.266,65

Custo pali: Custo do PVZ;

Doses: número de doses de PVZ

Dias_Intervacão: dias de internação em enfermaria em quem complicou;

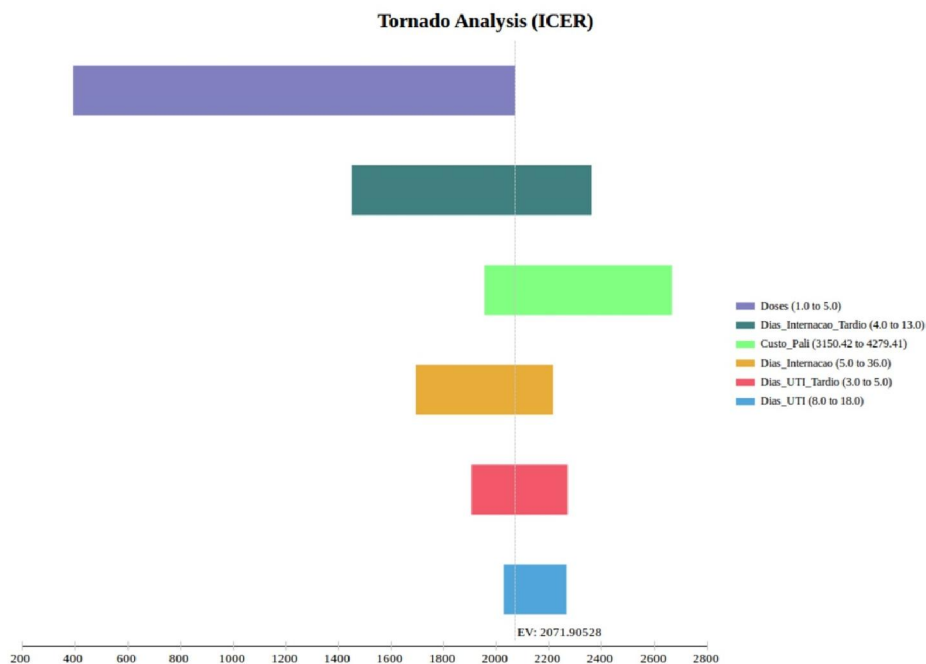
Dias_UTI: dias de internação em UTI em quem complicou;

Dias_Intervacão_tardio: dias de internação em enfermaria em quem não complicou;

Dias_UTI_tardio: dias de internação em UTI em quem não complicou

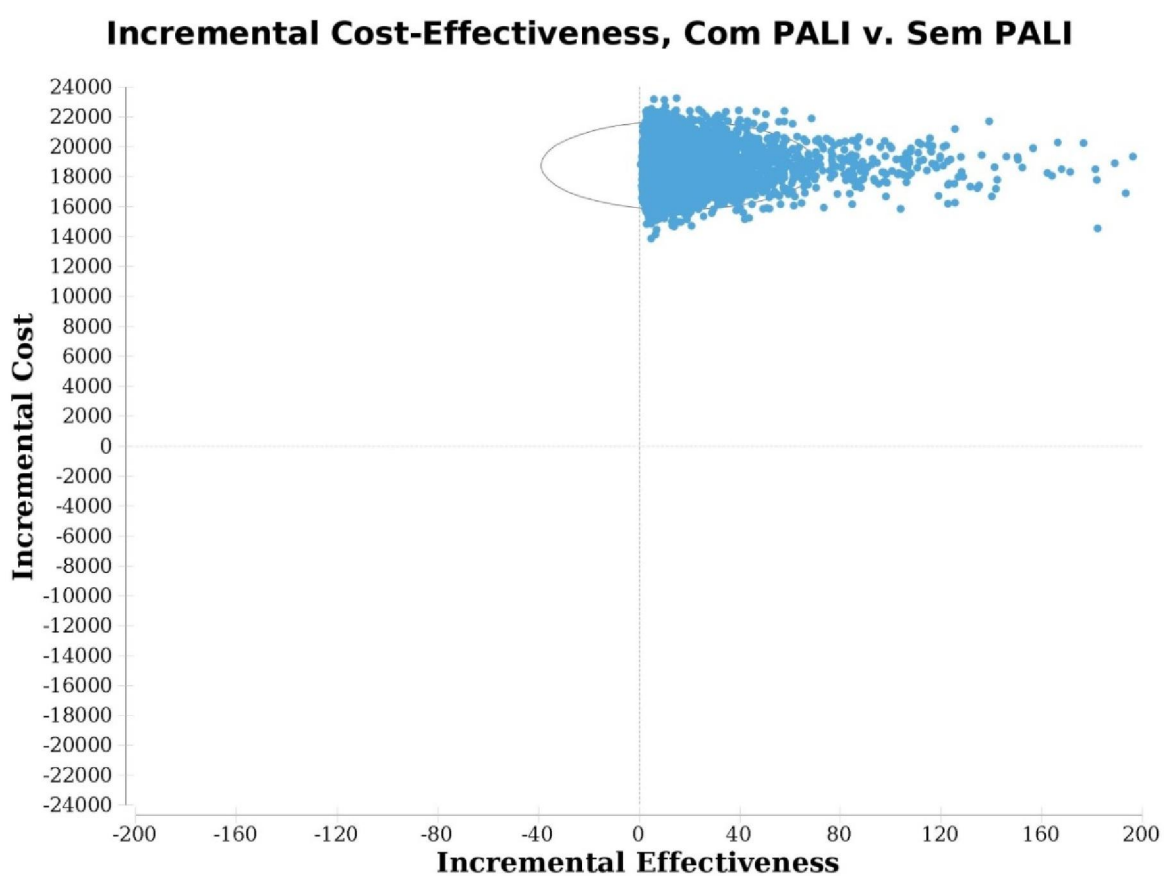
O número de doses foi o que mais influenciou na variação do RCEI (Figura 10).

Figura 10 - Gráfico de tornado do ICER.



Na análise de sensibilidade probabilística, os resultados obtidos para custo e efetividade mostram-se concordantes aos obtidos na análise-base, o que confirma sua robustez e consistência. A figura 11 apresenta os resultados das 10000 simulações realizadas no modelo e demonstra que a profilaxia com PVZ reduz o tempo de internação, mas aumenta o custo total

Figura 11 - Gráfico do custo efetividade incremental.



5. DISCUSSÃO

No Brasil, no ano de 2011, foram pagas 358.527 AIH para internação por pneumonia, na faixa etária até quatro anos, sendo 40% abaixo de um ano de idade⁵⁸. Sabe-se que uma parte importante das pneumonias são causadas por vírus e entre eles o VSR.^{3,23} É importante conhecer a prevalência desse vírus e sua sazonalidade, para que medidas de prevenção medicamentosas e não medicamentosas sejam iniciadas nesse período, dada a gravidade da doença e a eficácia já demonstrada por esses métodos.

A RS sobre a prevalência do VSR no Brasil demonstrou, uma prevalência média de infecção VSR de 24,35% nas crianças internadas para tratamento para IVAI. Tais resultados vão ao encontro dos resultados de Stensballe et al (2003) que realizaram uma revisão sistemática no Medline com 173 estudos, sobre a sazonalidade da infecção de VSR no mundo, com dados até julho de 2002 e observaram uma prevalência de VSR de 21% para todo o mundo e 20% em países em desenvolvimento⁵⁹. Pode-se observar também, na RS de prevalência, que a sazonalidade na região norte foi de janeiro a julho, na nordeste de abril a junho, na sudeste o maior pico de abril a julho e no sul de julho a agosto. Stensballe et al (2003) mostrou em seu estudo que, na América do Sul, a epidemia ocorre de março a maio⁵⁹.

Não há estudos brasileiros que relatem a incidência da infecção por VSR mensalmente. Sendo assim, a RS realizada sobre a prevalência da infecção por VSR no Brasil, reúne os dados publicados e relata as particularidades de cada região, ajudando na programação de futuros estudos sobre o assunto e aos gestores na tomada de decisão.

Cardiopatia congênita é fator de risco para infecção grave pelo VSR^{37,36}. Caso uma criança seja operada durante um episódio infeccioso por VSR o prognóstico no período pós-operatório será pior¹². Cardiopatas têm maior chance de serem infectados durante os surtos de infecções nosocomiais⁵ e que esse tipo de infecção aumenta o tempo de internação e custos, pela gravidade e uso de recursos para tratamento de comorbidades.

Mesmo em hospitais que fazem rastreamento para VSR nas crianças sintomáticas, no período pré-operatório, algumas crianças são submetidas à cirurgia infectadas pelo vírus. Isso pode ocorrer tanto pelo fato da criança estar no período de incubação (dois a oito dias), como pelo resultado falso negativo, demonstrado em alguns estudos⁶⁰. Sendo assim, o rastreamento de crianças com sintomas de infecção respiratória internadas, é outro ponto importante para ser discutido como medida de evitar disseminação nosocomial e de tentativa de postergar a cirurgia para obter melhor resultado no período pós-operatório, mas por si só, pode não ser suficiente.

Randolph et al (2004)¹³ avaliaram prontuários de crianças previamente hípidas, internadas em UTI com infectadas pelo VRS e observaram que das 165 crianças internadas, 63 (38%) necessitaram de ventilação mecânica. Das hemocultura colhidas, 90% foram negativas, das uroculturas coletadas, 61% negativas, das culturas de líquido coletadas, 45% negativas. Mesmo assim 88% das crianças não intubadas e 100% das crianças intubadas receberam antibióticos. As co-infecções bacterianas são raras nessa população, mas a frequência de uso de antibióticos é alta, pois é muito difícil diferenciar a IVAI de uma pneumonia bacteriana, principalmente de uma criança internada na UTI. A extrapolação desses fatos para a população de crianças cardiopatas no período pós-operatório, que já recebem antibióticoterapia profilática por 48 horas, caso apresentem uma IVAI por vírus, pressupõe-se que receberão mais tempo de antibióticoterapia, mesmo que desnecessariamente, aumentando o risco de eventos adversos das medicações e o custo.

O PVZ já é recomendado para incorporação pela CONITEC, pois os estudos demonstraram que há benefícios para esta população de cardiopatas lactentes. A análise de custo efetividade, do presente estudo, mostrou que o uso do palivizumabe, nos valores praticados no mercado, não poderia ser considerado custo-efetivo para esta indicação com base na avaliação de produto interno bruto (PIB) per capita definida pela Organização Mundial da Saúde (OMS), mas o Brasil ainda não tem definido seu limiar específico de custo efetividade. O PVZ deixa a terapia mais cara porém, apresenta benefício na redução nos dias de internação, sendo demonstrado em alguns estudos redução de até 45% nas internações¹⁹. Esse benefício reduz o sofrimento do lactente e de sua família, evitando também o

aumento dos custos indiretos e perda de produtividade, que não foram computados no modelo.

A análise econômica realizada por Yount et al (2004) também utilizou dados descritos em estudos publicados e avaliou que o custo da profilaxia com PVZ era muito alto em relação aos benefícios encontrado.¹¹ Um estudo austríaco de Resch et al (2012) avaliou a razão de custo-efetividade do uso de PVZ em crianças de alto risco, incluído os cardiopatas. Os dados epidemiológicos foram retirados de um banco de dados nacional de 2002 a 2009. Para essa população, a RCEI foi de 8.956,00 euros por anos de vida ganho e 8.494,00 euros por anos de vida ajustados pela qualidade (QALY), esses dados sem incluir o tratamento para sequela de bebê chiador, mostrando que a medicação é custo efetiva para essa população.⁶¹

Uma revisão sistemática de estudos de custo-efetividade do uso de PVZ realizada por Blanken et al (2011)⁶², avaliou 17 estudos, sendo 6 em cardiopatas e encontrou 4 estudos que consideraram o tratamento com PVZ com um RCEI custo efetivo, variando em euros de 7.067,00 a 22.955,00/QALY. Outros dois estudos que não foram custo efetivos com um ICER variando em euros de 165.545,00/admissão hospitalar evitada a 104.532,00/QALY.

Além do benefício de evitar hospitalizações em crianças cardiopatas, o presente estudo também demonstrou benefício em relação a sua utilização nesta população considerando-se o ato da intervenção da cirurgia corretiva. Este achado agrega maior valor a profilaxia, bem como pode abrir a perspectiva de ser mais um parâmetro a ser avaliado para o melhor resultado das cirurgias cardíacas em crianças. Outro ponto a ser salientado seria o impacto potencial na transmissão nosocomial deste vírus, que não foi avaliado no presente estudo.

Desta forma, mesmo que recomendada a profilaxia por toda uma temporada do VSR, as crianças cardiopatas ainda poderiam ter benefícios se esta profilaxia fosse introduzida tardiamente ou como medida adicional, no período pré-operatório de uma paciente para cirurgia cardíaca corretiva.

Outro problema encontrado é o desperdício de medicamento, já que muitas crianças utilizam menos de uma ampola. No Canadá há programas para aplicação da medicação, supervisionado pelo ministério da saúde local, a fim de minimizar os custos. Preconiza-se que seja utilizado o restante do frasco até seis horas após a reconstituição da medicação e guardado de modo asséptico. Neste país há disponível dois tipos de frascos, o de 50 mg, pelo preço de 752,26 dólares

canadenses e o frasco de 100 mg por 1.504,51 dólares canadenses. A medicação é oferecida para cardiopatas menores de 24 meses com cardiopatia cianosante e não cianosante hemodinamicamente significativa⁶³.

Em São Paulo, no ano de 2008, alguns centros realizaram agendamento para a aplicação mensal de PVZ em grupos de lactentes. Essa estratégia economizou 26,3% do número de frascos necessários, o que representou uma economia de R\$1.198.630,00. Deste modo houve o uso racional da medicação, evitando perdas e reduzindo custos.⁶⁴ No Brasil há apenas a apresentação de 100 mg a ampola.

Em nossa árvore de decisão foi utilizado o peso de cinco quilos, mas na análise de sensibilidade variou-se o peso, utilizando o preço da medicação pelo peso da criança, como se fosse um fracionamento de doses.

Há limitações nesse estudo, como no qual utilizamos os dados de complicação no pós-operatório de cirurgia cardíacas realizadas em diferentes tempos, para incluir no modelo como dados de crianças que complicaram para VSR e não complicaram por essa infecção. Utilizaram-se dados de ECR multicêntricos para probabilidade de infecção e mortalidade no pós-operatório, quando seria mais fidedigno coletar dados prospectivos de desfechos no pós-operatório em uma UTI nacional. Também não foram utilizados dados de qualidade de vida, pois não há dados coletados no Brasil para essa doença.

Em relação aos custos, discute-se que o uso dos dados do SIGTAP muitas vezes não expressam os custos reais, sendo mais caros se computados os valores de cada item utilizado na terapia individualmente. Também não foram avaliados os custos indiretos e perda de produtividade dos cuidadores.

6. CONCLUSÃO

A prevalência de VSR, entre as crianças internadas com IVAI, no Brasil é de 24,35% e apresenta sazonalidade variando com região do país.

PVZ é eficaz e seguro para prevenir a forma grave da infecção por VSR em crianças com até dois anos de idade com cardiopatia congênita. Seu uso resulta em uma importante diminuição na hospitalização das crianças que receberam a medicação.

A terapia com PVZ mostrou-se efetiva, porem com um custo alto para se evitar um desfecho. Os estudos publicados mundialmente são controversos, necessitando de discussão para a sua implementação no Brasil.

7. REFERÊNCIAS

1. Ogra PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr. Respir. Rev.* 2004;5 Suppl A:S119–126.
2. Relatores departamentos científicos de neonatologia, infectologia e pneumologia da SBP. Recomendações para a prevenção da doença respiratória grave pelo vírus sincicial respiratório. [Internet]. Available from: http://www.sbp.com.br/show_item2.cfm?id_categoria=89&id_detalhe=2222&tipo_detalhe=s
3. Willson DF, Landrigan CP, Horn SD, Smout RJ. Complications in infants hospitalized for bronchiolitis or respiratory syncytial virus pneumonia. *J. Pediatr.* 2003;143:S142–149.
4. Feltes TF, Groothuis JR. Acute and long-term effects of infection by the respiratory syncytial virus in children with congenital cardiac malformations. *Cardiol. Young* 2005;15:266–73.
5. Thorburn K, Kerr S, Taylor N, van Saene HKF. RSV outbreak in a paediatric intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 2004;57:194–201.
6. Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, Durigon EL, Török TJ, Anderson LJ, et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 2001;43:125–31.
7. Nascimento JP, Siqueira MM, Suttmoller F, Krawczuk MM, de Farias V, Ferreira V, et al. Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 1991;33:287–96.
8. Miyao CR, Gilio AE, Vieira S, Hein N, Pahl MM, Betta SL, et al. Viral infections in hospitalized children affected by acute lower respiratory tract disease. *J. Pediatr. (Rio J.)* 1999;75:334–44.
9. Van Schaik SM, Welliver RC, Kimpen JL. Novel pathways in the pathogenesis of respiratory syncytial virus disease. *Pediatr. Pulmonol.* 2000;30:131–8.
10. Cabalka AK. Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004;23:S41–45.

11. Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2004;114:1606–11.
12. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, Newth CJ, Wells WJ, Stames VA, et al. Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Crit. Care Med.* 1999;27:1974–81.
13. Randolph AG, Reder L, Englund JA. Risk of bacterial infection in previously healthy respiratory syncytial virus-infected young children admitted to the intensive care unit. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004;23:990–4.
14. Lavergne V, Ghannoum M, Weiss K, Roy J, Béliveau C. Successful prevention of respiratory syncytial virus nosocomial transmission following an enhanced seasonal infection control program. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46:137–42.
15. ABBOT. Bula do Synagis- Palivizumabe. Disponível em:https://www.abbottbrasil.com.br/abbott/upload/bulario/1369342010bu_05_synagis_mai.13_vp.pdf?PHPSESSID=oab7v77p6v1omgtigh7kfotvg7.
16. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial pelo vírus sincicial respiratório. 2012;
17. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia, e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e, Tecnologia. BRATS- boletim Brasileiro de Avaliações de Tecnologias em Saúde. Uso profilático do palivizumabe em crianças com alto risco para doença por vírus sincicial respiratório. 2011;
18. 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.
19. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J. Pediatr.* 2003;143:532–40.
20. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003;22:823–7.

21. Calegari T, Queiroz DAO, Yokosawa J, Silveira HL, Costa LF, Oliveira TFM, et al. Clinical-epidemiological evaluation of respiratory syncytial virus infection in children attended in a public hospital in midwestern Brazil. *Braz. J. Infect. Dis. Off. Publ. Braz. Soc. Infect. Dis.* 2005;9:156–61.
22. Cintra OA, Owa MA, Machado AA, Cervi MC, Figueiredo LT, Rocha GM, et al. Occurrence and severity of infections caused by subgroup A and B respiratory syncytial virus in children in southeast Brazil. *J. Med. Virol.* 2001;65:408–12.
23. Pecchini R, Berezin EN, Felício MCC, Passos SD, Souza MCO de, Lima LR de AV de, et al. Incidence and clinical characteristics of the infection by the respiratory syncytial virus in children admitted in Santa Casa de São Paulo Hospital. *Braz. J. Infect. Dis. Off. Publ. Braz. Soc. Infect. Dis.* 2008;12:476–9.
24. Straliozzo SM, Nestor SM, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus groups A and B in Porto Alegre, Brazil, from 1990 to 1995 and 1998. *Memórias Inst. Oswaldo Cruz* 2001;96:155–8.
25. Meberg A, Bruu A-L. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects--hospitalizations and costs. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 2006;95:404–6.
26. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/ses/acoes/assistencia-farmaceutica/prevencao-da-infeccao-pelo-virus-sincicial-respiratorio/prevencao-da-infeccao-pelo-virus-sincicial-respiratorio-palivizumabe> S da S do EG do E de SP.
27. Ministério da Saúde. Glossário Temático: Economia da Saúde: Ministério da Saúde. Brasília, 2006b. 28 p. (Série A. Normas e Manuais Técnicos).
28. Brasil. Secretaria de Ciência T e IED de C e T. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2009.
29. Hoffmann C, Stoykova BA, Nixon J, Glanville JM, Misso K, Drummond MF. Do health-care decision makers find economic evaluations useful? The findings of focus group research in UK health authorities. *Value Heal. J. Int. Soc. Pharmacoeconomics Outcomes Res.* 2002;5:71–8.
30. Drummond MF. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* Oxford, etc.: Oxford University Press; 2005.
31. PUBMED. Medline Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
32. COCHRANE LIBRARY Disponível em: <http://cochrane.bireme.br/portal/php/index.php>.

33. LILACS. Disponível em: <http://lilacs.bvsalud.org/>.
34. Rennie D, Cook, Maureen G, Gordon. Users' guides to the medical literature: a manual for evidence-based clinical practice. New York: McGraw Hill Medical; 2008.
35. Weinstein MC, Fineberg HV. Clinical decision analysis. Philadelphia: 1980.
36. 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 Infect. Dis.* 2009;9:106.
37. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrback K, et al. 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. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* 2011;12:580–8.
38. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos. 3 ed. 2011.
39. Oxford Centre for Evidence Based Medicine. disponível em <http://www.cebm.net/?o=1025>.
40. Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, Harris BS, Jensen KM, Losonsky GA, et al. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Pediatr. Res.* 2011;70:186–91.
41. Lacaze-Masmonteil T, Rozé J-C, Fauroux B. Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr. Pulmonol.* 2002;34:181–8.
42. Saji T, Nakazawa M, Harada K. Safety and efficacy of palivizumab prophylaxis in children with congenital heart disease. *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.* 2005;47:397–403.
43. Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I, Cossey V, Cihar M, Csader M, et al. Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* 2003;26:283–91.

44. Kusuda S, Koizumi T, Sakai T, Fujimura M, Nishida H, Togari H. Results of clinical surveillance during the Japanese first palivizumab season in 2002-2003. *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.* 2006;48:362–8.
45. Silva C de A, Dias L, Baltieri SR, Rodrigues TT, Takagi NB, Richtmann R. Respiratory syncytial virus outbreak in neonatal intensive care unit: Impact of infection control measures plus palivizumab use. *Antimicrob. Resist. Infect. Control* 2012;1:16.
46. Lamarão LM, Ramos FL, Mello WA, Santos MC, Barbagelata LS, Justino MCA, et al. Prevalence and clinical features of respiratory syncytial virus in children hospitalized for community-acquired pneumonia in northern Brazil. *Bmc Infect. Dis.* 2012;12:119.
47. Bueno IAC, Riccetto AGL, Morcillo AM, Arns CW, Baracat ECE. Respiratory syncytial virus, infants and intensive therapy. *Braz. J. Infect. Dis. Off. Publ. Braz. Soc. Infect. Dis.* 2012;16:86–9.
48. Salomão Junior JB, Gardinassi LGA, Simas PVM, Bittar CO, Souza FP, Rahal P, et al. Human respiratory syncytial virus in children hospitalized for acute lower respiratory infection. *J. Pediatr. (Rio J.)* 2011;87:219–24.
49. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso M-RA, Barral A, Araújo-Neto CA, Oliveira JR, Sobral LS, et al. Seasonal patterns of viral and bacterial infections among children hospitalized with community-acquired pneumonia in a tropical region. *Scand. J. Infect. Dis.* 2010;42:839–44.
50. Oliveira TFM, Freitas GRO, Ribeiro LZG, Yokosawa J, Siqueira MM, Portes SAR, et al. Prevalence and clinical aspects of respiratory syncytial virus A and B groups in children seen at Hospital de Clínicas of Uberlândia, MG, Brazil. *Memórias Inst. Oswaldo Cruz* 2008;103:417–22.
51. Moura FEA, Nunes IFS, Silva GB Jr, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus infections in northeastern Brazil: seasonal trends and general aspects. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2006;74:165–7.
52. Riccetto AGL, Ribeiro JD, Silva MTN da, Almeida RS de, Arns CW, Baracat ECE. Respiratory syncytial virus (RSV) in infants hospitalized for acute lower respiratory tract disease: incidence and associated risks. *Braz. J. Infect. Dis. Off. Publ. Braz. Soc. Infect. Dis.* 2006;10:357–61.
53. Diniz EM de A, Vieira RA, Ceccon MEJ, Ishida MA, Vaz FAC. Incidence of respiratory viruses in preterm infants submitted to mechanical ventilation. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 2005;47:37–44.

54. Straliozzo SM, Siqueira MM, Machado V, Maia TMR. Respiratory viruses in the pediatric intensive care unit: prevalence and clinical aspects. *Memórias Inst. Oswaldo Cruz* 2004;99:883–7.
55. Moura FEA, Borges LC, Portes SAR, Ramos EAG, Siqueira MM. Respiratory syncytial virus infections during an epidemic period in Salvador, Brazil. Viral antigenic group analysis and description of clinical and epidemiological aspects. *Memórias Inst. Oswaldo Cruz* 2003;98:739–43.
56. SIGTAP: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>, Último acesso em 24/03/2013.
57. Banco de preços em saúde: <http://bps.saude.gov.br/visao/consultapublica/index.cfm#>.
58. Ministério da Saúde (Brasil). DATASUS. disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/niuf.def>. Último acesso em 24/03/2013. Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS).
59. Stensballe LG, Devasundaram JK, Simoes EA. Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003;22:S21–32.
60. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, et al. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr. Cardiol.* 2000;21:433–8.
61. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin. Ther.* 2008;30:749–60.
62. Blanken M, Bont L, Rovers M. The Cost-Effectiveness of Palivizumab in the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A Systematic Review. *Curr. Respir. Med. Rev.* 2011;7:203–12.
63. Hui, C, Disponível em: www.cheo.on.ca. MOHLTC Ontario RSV Prophylaxis program advisory group member.
64. Weckx LY, Fernandes MMA, Monteiro AIMP, Souza AR, Moraes-Pinto MI de. Optimization strategy to minimize wastage of palivizumab during the 2008 RSV season in São Paulo, Brazil. *J. Trop. Pediatr.* 2009;55:341–2.

8. ANEXO A

BRATS 15 - Uso profilático do palivizumabe em crianças com alto risco para doença por vírus sincicial respiratório.

BRATS

Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde

ISSN 1712-2010

Ano VI nº 15 | Junho de 2011

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^{3,4}.

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 imunoproliféricos 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.

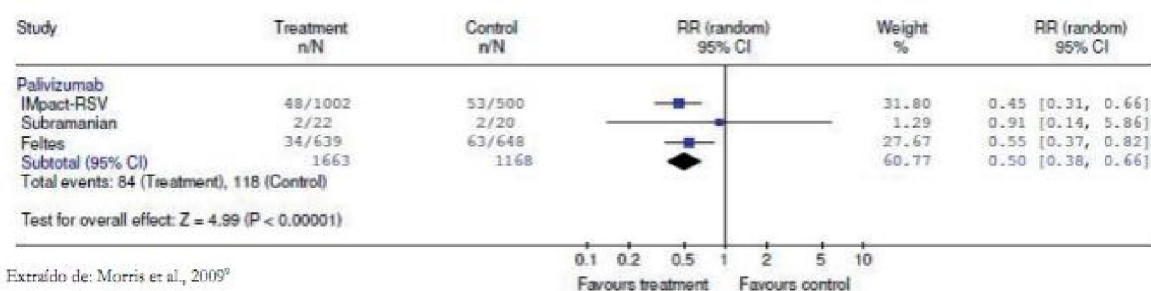
Tabela 1: Características dos estudos

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 congênita	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; $p < 0,00001$,

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; $p = 0,0007$;

$i^2=0\%$). 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

$i^2=57,3\%$). 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

Medidas de desfechos primários e secundários com profilaxia versus placebo		
Medida de desfecho	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. MED1-493 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.

Glossário

BRATS

Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde

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 Fonseca
Márcia de Oliveira Fernandes
Maria de Fátima Medeiros de Cerqueira
Misani Akiko Kanamoto 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 da 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
Giacomo 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/sctie

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, C.C. Tópicos Metodológicos e Estatísticos em Ensaios Clínicos Controlados Randomizados. *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
MEDLINE (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 <i>Cochrane</i>
<i>Centre for Reviews and Dissemination</i>	(palivizumab) AND (respiratory syncytial virus)	7 Resumos do INAHTA e de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde 3 Resumos de revisões sistemáticas com qualidade avaliada
TRIPDATABASE	(palivizumab) AND (respiratory syncytial virus)	21
	(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. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews.</i> 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. <i>West Midlands Health Technology Assessment Collaboration</i> 2001:33. <i>West Midlands Health Technology Assessment Collaboration</i>	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. <i>West Midlands Health Technology Assessment Collaboration</i> 2007:1. <i>West Midlands Health Technology Assessment Collaboration</i>	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