



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências Sociais e Humanas

Estudo de efectividade do Palivizumab

Joana de Castela e Mira

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Costa
Co-orientador: Dr. Mário Coelho

Covilhã, Outubro de 2011

“All our dreams can come true, if we have the courage to pursue them.”

Walt disney

Agradecimentos

Concluo o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e inicio o curso de minha vida profissional, levando a certeza de encontrar degraus, os quais subirei um a um, ritmados e reforçados por tudo o que aprendi!

Há tantos a agradecer, por tanto se dedicarem a mim, não somente por terem ensinado, mas por me terem feito aprender! A palavra mestre, nunca fará justiça aos professores aos quais, sem nominar, terão o meu eterno agradecimento!

Aos meus professores, à Faculdade de Ciências da Saúde e à Universidade da Beira Interior pela qualificada formação oferecida e pelo permanente incentivo à aprendizagem.

À Dr.^a Luiza Granadeiro pela cooperação e colaboração na definição do estudo.

Ao meu orientador e co-orientador de Mestrado, Dr. Ricardo Costa e Dr. Mário Coelho pela disponibilidade, compreensão, apoio, paciência e tempo dispensados ao longo do desenvolvimento deste trabalho, o meu muito obrigado.

Ao Centro Hospitalar Cova da Beira, ao Hospital de Dona Estefânia e a todos os seus funcionários que se disponibilizaram a participar neste estudo e que possibilitaram a sua realização.

À Dr.^a Rosa Saraiva, pelos conselhos e orientação nos aspectos legais.

Ao Dr. Daniel Virella e à Dr.^a Marta Alves pelo apoio e orientação na realização da tese, nomeadamente na parte estatística.

A todos os outros muitos amigos, dentro e fora desta Universidade, pelo apoio, compreensão e amizade demonstrada desde sempre, e vocês sabem a quem me refiro, um grande beijo.

A toda a minha família, pela paciência, apoio incondicional, carinho, ajuda e compreensão que sempre demonstraram e que foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

A ti, que estás sempre do meu lado, que me apoias e compreendes, me ergues quando me sinto em baixo, que me dás força neste caminho e me fazes feliz.

Resumo

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é o agente mais frequente das infecções respiratórias baixas nos primeiros dois anos de vida, sendo responsável por 50-90% dos episódios de bronquiolite nessa faixa etária. Embora a maioria dos casos tenha uma evolução relativamente benigna, surgem com alguma frequência manifestações e complicações associadas ao VSR. A ausência de consenso sobre a maioria das terapêuticas de suporte e antiviricas e a controvérsia sobre a sua efectividade levou à busca de estratégias de prevenção dirigidas especificamente à infecção pelo VSR. A introdução no arsenal medicamentoso, há cerca de uma década, do anticorpo monoclonal humanizado anti-VSR - palivizumab, veio trazer uma nova oportunidade de abordagem desta situação. No entanto, pela possibilidade de aplicação de barreiras físicas de prevenção da transmissão pessoa a pessoa, bem como pelos elevados custos da utilização de palivizumab, vários autores têm questionado ao longo dos anos, não só a eficácia, mas sobretudo a relação custo-eficácia desta profilaxia. Vários estudos definiram grupos restrito de maior risco para complicações e necessidade de internamento, nos quais se poderia obter maior custo-benefício da referida profilaxia. Em Portugal, primeiro alguns Hospitais de Apoio Perinatal Diferenciado, e mais tarde, a Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SNN-SPP), estabeleceram práticas mais restritivas que as indicadas pelo fabricante, limitando o seu uso à extrema prematuridade e/ou a prematuros com doença pulmonar crónica da prematuridade. Os custos da profilaxia têm sido suportados integralmente pelo SNS.

O objectivo deste trabalho tentar estimar a efectividade da profilaxia com palivizumab em crianças ex-prematuros nascidas na maternidade do Hospital de Dona Estefânia no triénio 2006-2008 e seleccionadas segundo as recomendações da SNN-SPP.

O instrumento de investigação utilizado foi um questionário, com perguntas fechadas, aplicado aos pais ou tutores das crianças seleccionadas segundo os critérios. Da amostra de 146 doentes no HDE, 9,6% das crianças foram alvo de profilaxia. Em termos gerais, nos doentes sob profilaxia, não só ocorreu uma menor proporção relativa de episódios de bronquiolite, como não ocorreram reinternamentos por essa patologia. Ao contrário, nos doentes não sujeitos a profilaxia não só ocorreu uma maior taxa de bronquiolites, como de internamentos. De facto, a taxa global de doentes com bronquiolite foi de 24,6%, mas 26,5% das crianças a que não foi administrado palivizumab desenvolveram bronquiolite contra apenas 7,1% das sujeitas a essa profilaxia. Esse facto foi também evidente entre os grupos com co-morbilidades. Concluiu-se que este estudo desenvolvido não permitiu demonstrar retrospectivamente uma estimativa de efectividade favorável à administração de Palivizumab segundo recomendações da SNN-SPP.

Palavras-chave

Vírus sincicial respiratório, bronquiolite, profilaxia, palivizumab.

Abstract

The respiratory syncytial virus (RSV) is the most frequent agent of low respiratory infection in the first two years of living, being responsible for 50-90% episodes of bronchiolitis in that range of ages. Though most of the cases have a benign evolution, there frequently are manifestations and complications associated with RSV. The absence of agreement on most of support and antiviral therapies and the controversy about its effectiveness had left to the search of strategies for prevention specifically directed to RSV's infection. The introduction, for about a decade, of the humanized monoclonal antibody against RSV - palivizumab, has created a new possibility to approach this situation. However, in the latest years, some authors have questioned not only its efficacy, but most of all the cost-efficacy relationship of this prophylaxis, because of the possibility of physical barriers amongst people, as well as, its high costs and several studies defined restricted groups with bigger risk factors to complications and needing for hospitalization, in witch it was possible obtain a bigger cost-benefit relationship. In Portugal, firstly some hospitals and later the Neonatology's Section of Portuguese Paediatrics Society had established more restricted practises than the indicated by the producers, limitating its use to extreme prematurity and/or prematures with chronic lung disease. The cost of prophylaxy has been totally supported by the National Health System.

The main purpose of this work is to try to explain the effectiveness of the prophylaxis with palivizumab in ex prematures that were born at the maternity hospital of the Hospital de Dona Estefânia and of the CHCB in the triennial 2006-2008 that were selected by the recommendations of the SNN-PP.

The instrument of investigation used was a questionnaire, with closed questions, applied to selected children's parents or tutors. From the sample of 146 children at the HDE, 9,6% of the children were marked for prophylaxis. In general terms, the patients under prophylaxis, not only had a less relative proportion of episodes of bronchiolitis, but also didn't have interns caused by this pathogy. Otherwise, the patients that were not exposed to the prophylaxis, not only occurred a biggest tax of bronchiolitis, but also of interns. In fact, the global tax of patients with bronchiolitis was 24,6%, but 26,5% of the children to witch didn't were administered palivizumab developed bronchiolitis against only 7,1% of the subjected to that prophylaxis. That fact was also evident between the groups with co-morbidities. It's concluding that this developed study didn't allow retrospectively a effectiveness calculation propitious to the administration of the palivizumab according to the recommendations of the SNN-SPP.

Keywords

Respiratory syncytial virus, bronchiolitis, prophylaxis, palivizumab.

Índice

1	Introdução	1
1.1	Caracterização da Bronquiolite a vírus sincicial respiratório (VSR)	1
1.1.1.	Definição	1
1.1.2.	Etiologia	1
1.1.3.	Clínica	1
1.1.4.	Meios complementares de diagnóstico	2
1.1.5.	Caracterização, patogenia e epidemiologia do VSR	3
1.1.6.	Factores de risco para a infecção pelo VSR	4
1.1.7.	Complicações	5
1.1.8.	Terapêutica	5
1.1.9.	Prevenção e Imunoprofilaxia	9
1.1.9.1.	Medidas gerais	9
1.1.9.2.	Imunoprofilaxia	9
1.2.	Anticorpos monoclonais	10
1.2.1.	Definição	10
1.2.2.	O palivizumab	10
1.2.2.1.	Preparação laboratorial	11
1.2.2.2.	Mecanismo de acção	13
1.2.2.3.	Contra-indicações e efeitos adversos	13
1.2.2.4.	Interacções medicamentosas	15
1.2.2.5.	Resumo dos estudos publicados	15
1.2.2.6.	Custos	17
1.2.2.7.	Recomendações de utilização e sua evolução	17
1.2.2.8.	Panorama em Portugal	18
1.2.2.9.	Dosagem	19
2.	Objectivos	21
3.	Material e Métodos	23
4.	Resultados	25
4.1.	Hospital de Dona Estefânia	25
4.1.1.	Caracterização da amostra	25
4.1.2.	Factores de risco	30
4.2.	Centro Hospitalar Cova da Beira	33
4.2.1.	Caracterização da amostra	34
4.2.2.	Factores de risco	37

5. Discussão	39
5.1. Limitações do estudo	42
6. Conclusão e perspectivas futuras	43
7. Bibliografia	45
8. Anexo	53

Lista de Figuras

Figura 1.1. Características patológicas da bronquiolite ¹³⁸	3
Figura 1.2. Diferença entre o anticorpo murino, humano e o palivizumab ⁸⁴	10
Figura 1.3. Processo de produção do Palivizumab ⁴¹	11
Figura 1.4. Distribuição dos efeitos adversos num estudo sobre o palivizumab ⁸⁵	14
Figura 1.5. Efeitos indesejáveis em crianças prematuras e com DBP ⁸⁵	14
Figura 1.6. Efeitos indesejáveis em crianças prematuras e com CC ⁸⁵	15
Figura 4.1. Distribuição do género.....	26
Figura 4.2. Distribuição da Idade gestacional.....	27
Figura 4.3. Distribuição da idade na alta.....	27
Figura 4.4. Distribuição do mês da alta.....	28
Figura 4.5. Variação da idade da alta com a IG.....	29
Figura 4.6. Distribuição da idade da primeira bronquiolite	30
Figura 4.7. Distribuição da existência de internamentos	31
Figura 4.8. Variação das idades da 1ª bronquiolite para cada idade gestacional.....	31
Figura 4.9. Distribuição da prevalência de eczema	32
Figura 4.10. Distribuição da prevalência de alergia	32
Figura 4.11. Distribuição da prevalência de história de atopia e/ou asma familiar...	32
Figura 4.12. Distribuição da frequência das crianças na creche	34
Figura 4.13. Frequência da convivência com fumadores	33

Figura 4.14. Frequência dos diversos factores de risco	34
Figura 4.15. CHCB - Distribuição do género.....	35
Figura 4.16. CHCB - Distribuição da Idade gestacional.....	35
Figura 4.17 CHCB - Distribuição da idade na alta.....	36
Figura 4.18. CHCB - Distribuição do mês da alta.....	36
Figura 4.19. CHCB - Distribuição da idade da primeira bronquiolite	37

Lista de Tabelas

Tabela 1.1. Principais objectivos que justificam a identificação viral segundo o Pediatric Special Interest Group of the Society for Healthcare Epidemiology of América ^{31,32}	2
Tabela 1.2. Prevalência dos factores de risco na rede de distribuição especializada e na revisão dos dados médicos americanos ⁴⁸	4
Tabela 1.3. Comparação entre as guidelines para o uso do Palivizumab, de 2006 e 2009, do Comité de Doenças Infecciosas da AAP ²⁴	18
Tabela 4.1. Distribuição dos vários casos ao longo dos anos.....	26
Tabela 4.2. Distribuição da administração vs presença de bronquiolite.....	28
Tabela 4.3. Distribuição da data da alta das crianças.....	28
Tabela 4.4. Distribuição dos sub-grupos de indicação para eventual profilaxia.....	30
Tabela 4.5. Distribuição dos subgrupos com factores de risco para hiperreactividade.....	33
Tabela 4.6. Distribuição dos casos que frequentaram creche.....	33
Tabela 4.7. Distribuição dos vários casos ao longo dos anos.....	35
Tabela 4.8. Distribuição da data da alta das crianças.....	36
Tabela 4.9. Distribuição dos sub-grupos de indicação para eventual profilaxia.....	37

Lista de Acrónimos

VSR	Vírus Sincicial Respiratório
RNA	Ácido ribonucleico
IL-8	Interleucina oito
DNA	Ácido desoxirribonucleico
RANTES	Regulated upon Activation, Normal T-cell Expressed, and Secreted
MIP	Proteína inflamatória dos macrófagos
IgE	Imunoglobulina E
SaO ₂	Saturação de oxigénio arterial
SpO ₂	Saturação periférica de oxihemoglobina
AAP	Associação Americana de Pediatria
DGES	Direcção Geral de Saúde
ERC	Ensaio clínico randomizado
UCI	Unidade de Cuidados Intensivos
ECRC	Ensaio clínico randomizado controlado
NNT	Number Needed to Treat ou número necessário para tratar
OMA	Otite Média Aguda
QALY	Quality Adjusted Life Year
LYG	Life Year Gained
DPC	Doença Pulmonar Crónica
DBP	Displasia Broncopulmonar
AST	Aspartato aminotransferase
ALT	Alanina aminotransaminase
IG	Idade gestacional
CHCB	Centro Hospitalar Cova da Beira

1. Introdução

1.1. Caracterização da Bronquiolite a vírus sincicial respiratório (VSR)

1.1.1. Definição

A bronquiolite aguda é uma doença comum do trato respiratório inferior que afecta crianças nos primeiros dois anos de vida e que resulta da obstrução inflamatória das pequenas vias aéreas. Por volta dos 2 anos de idade quase todas as crianças já foram infectadas, existindo um pico de incidência entre os 2 e os 6 meses de vida¹⁻⁵. A bronquiolite é uma patologia sazonal, com maior actividade durante o Inverno e início da Primavera quando os vírus se encontram mais disseminados pela comunidade^{1,6}.

1.1.2. Etiologia

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é o agente etiológico mais frequente, sendo responsável por 50-80% dos casos^{1-3,7}, mas, nos restantes, podem estar implicados outros vírus como Parainfluenza 1,2 e 3, Influenza A e B, Adenovírus, Metapneumovírus, Rhinovírus e Bocavírus humano⁸⁻²². A evidência actual sugere que a infecção por VSR resulta numa doença mais grave comparativamente à infecção com outros vírus¹⁷⁻²³. Apesar do desenvolvimento de anticorpos neutralizantes, as reinfecções por este vírus ocorrem ao longo da vida, enquanto que as recorrências são menos frequentes²⁴.

A característica patológica predominante na bronquiolite é a obstrução das pequenas vias aéreas resultante do edema da parede e da acumulação luminal de muco, fibrina e remanescentes de células inflamatórias e epiteliais destruídas^{25,26}.

Este fenómeno inicia-se pela invasão e replicação viral nas células epiteliais ciliadas das vias respiratórias superiores. A infecção progride posteriormente pelas vias respiratórias inferiores afectando sobretudo os bronquíolos (pequenas vias aéreas com calibre entre 75 e 300 µm)²⁶.

1.1.3. Clínica

Clinicamente a bronquiolite inicia-se por uma fase de obstrução nasal, tosse, irritabilidade e diminuição do apetite, com ou sem febre. À medida que a doença progride tornam-se evidentes os sinais característicos do síndrome de dificuldade respiratória obstrutiva baixa como taquipneia, sibilância, aumento do tempo expiratório^{1-3,27}, ferveores, sibilos e, por vezes, roncos bilaterais¹⁻³. Pequenos lactentes, crianças com antecedentes de prematuridade e/ou de baixo peso à nascença podem apresentar-se logo de início com episódios de apneia^{3,28}.

Nas situações mais graves pode surgir insuficiência respiratória do tipo I (hipoxémia) traduzida por cianose ou insuficiência respiratória do tipo II (hipoxémia e hipercápnia) traduzida por narcose

carbónica, choque e, raramente, morte. Em crianças com bronquiolite grave foram relatadas alterações na composição do surfactante com consequente comprometimento da sua actividade funcional ²⁶.

1.1.4. Meios complementares de diagnóstico

Doentes com quadro clínico típico, sem sinais de insuficiência respiratória não necessitam de estudo radiológico do tórax. No entanto, a radiografia ao tórax deve ser realizada: quando há dúvida no diagnóstico, quando a evolução clínica não segue o padrão habitual e em doentes admitidos em cuidados intensivos. Nestas situações, o tórax pode estar visivelmente expandido por insuflação e, frequentemente apresenta sinais de atelectasias segmentares ou subsegmentares.

A pesquisa de vírus respiratórios mais comuns na bronquiolite deve ser solicitada para doentes que necessitem de internamento². Alguns estudos demonstraram que a identificação de um vírus como agente etiológico pode reduzir o uso de antibióticos em crianças com bronquiolite, podendo esta prática ser custo-efectiva^{1,29,30}. Para além disso a disponibilidade de um teste rápido para detecção de VSR nas secreções nasofaríngeas (sensibilidade 87-91% e especificidade 96-100%) por imunofluorescência directa, permite que crianças com diagnóstico etiológico de infecção por VSR possam ser agrupadas e isoladas durante o internamento, de modo a prevenir a transmissão nosocomial deste vírus. (Tabela 1.1) ^{31,32}.

Tabela 1.1. Principais objectivos que justificam a identificação viral segundo o Pediatric Special Interest Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">A. Minimizar o risco de transmissão dos agentes virais a outros doentes vulneráveis através do isolamento e agrupamento apropriado, das crianças que necessitam de internamento, em coortes dentro do hospital;B. Reduzir tratamentos desnecessários com antibióticos, reduzindo assim os custos;C. Identificar agentes virais (p.e. vírus influenza) para os quais existe terapêutica antiviral;D. Aferir as taxas de infecção nosocomial por VSR (consideradas um indicador da eficácia das medidas de controlo de transmissão da infecção);E. Identificar agentes emergentes que possam causar bronquiolite e pneumonia nas crianças (p.e. MVh, BoVh);F. Definir parâmetros epidemiológicos, incluindo o início e fim da época do VSR, durante a qual deve ser administrado o palivizumab a crianças com condições de alto risco;G. Avaliar a eficiência das medidas preventivas (p.e. palivizumab, vacina contra o vírus influenza, medidas preventivas de controlo da transmissão da infecção). |
|--|

Legenda: MVh - Metapneumovírus ; BoVh - Bocavírus

1.1.5. Caracterização, patogenia e epidemiologia do VSR

O VSR foi isolado no final dos anos 50 e ficou rapidamente conhecido como a principal causa de bronquiolite e de infecções do tracto respiratório inferior em crianças^{33,34}. É um vírus de cadeia única de RNA com envelope que, de acordo com as suas variações na proteína G^{35,36}, apresenta dois subtipos: A e B. O sub-tipo A causa geralmente doença mais grave.

As suas principais glicoproteínas G (Glicoproteína) e F (Fusão) são responsáveis pela ligação e fusão com a membrana celular e parecem ser os principais alvos da resposta humoral do hospedeiro.

Os mecanismos virais responsáveis pela lesão das vias aéreas são (Figura 1): o efeito citotóxico viral directo, que ocorre após a interacção célula - vírus; e o efeito indirecto, mediado pela resposta imunológica.

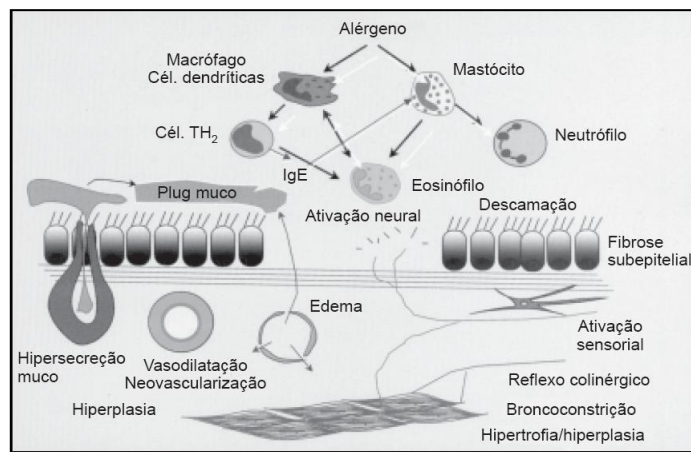


Figura 1.1. Características patológicas da bronquiolite¹³⁸

O efeito directo provoca infiltração mononuclear e necrose celular do epitélio, edema da mucosa, aumento na produção de muco, causando obstrução da via aérea. Por outro lado, o efeito indirecto consiste na infiltração tecidual produzida pela migração de leucócitos polimorfonucleares e macrófagos após a liberação de mediadores químicos (IL-8, MIP e RANTES) procedentes das células epiteliais lesadas e da desgranulação dos eosinófilos. Estes mediadores alteram a permeabilidade endotelial, as interligações epiteliais e o transporte de iões, propiciando a inflamação com migração celular adicional e promovendo edema na maioria das vezes. O aumento das secreções e detritos celulares predispõe a obstrução das vias aéreas, produzindo limitações ao fluxo de ar (relacionada com a libertação de IgE), assim como atelectasias e consequente desequilíbrio ventilação-perfusão³⁷.

O VSR apresenta um período de incubação de 2 a 5 dias e sobrevive nos fómites em superfícies inertes por 4 a 7 horas, excepto se temperaturas forem superiores a 37°C³⁸.

A transmissão do vírus ocorre através das mucosas ocular e nasofaríngea por contacto directo com as fómites ou com secreções^{39,40}. O método mais eficaz de transmissão é o contacto directo⁴². O VSR é muito comum como causa de infecção nosocomial⁴².

Em 2005, estimou-se a nível mundial a existência de 33,8 milhões de novos casos de infecções por VSR, 3,4 milhões de hospitalizações e uma média entre 66,000 e 199,000 mortes, sendo 99% destas em países em desenvolvimento⁴³. Em países industrializados, a taxa de mortalidade é 1%, com taxas entre 0 e 33% para aqueles que contraem a infecção do tipo nosocomial e outras patologias concomitantes como as doenças cardíacas congénitas que requeiram cuidados intensivos^{44,45}. A hospitalização por VSR aumentou significativamente 2002 para 2007. A maioria de crianças com bronquiolite provocada por VSR mostram um maior número de doenças posteriores graves que as com bronquiolite VSR negativa⁴⁶.

1.1.6. Factores de risco para a infecção pelo VSR

Foram identificados vários factores predisponentes ao desenvolvimento de bronquiolite (Tabela 1.2)⁶. Entre esses factores, salientam-se: idade inferior a 12 semanas; baixo peso à nascença (<2500 g); prematuridade (IG<37Semanas); doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa; doença pulmonar crónica subjacente e imunodeficiência congénita ou adquirida^{1,2,6}. Também alterações congénitas e nos mecanismos que controlam a fisiologia normal da respiração, sucção, deglutição e desobstrução das vias aéreas, coloca as crianças com essas patologias concomitantes em alto risco de morbidade respiratória após infecção por VSR⁴⁷.

Tabela 1.2. Prevalência dos factores de risco na rede de distribuição especializada e na revisão dos dados médicos americanos⁴⁸.

Risk factors	Specialty Distribution Network		National Medical Record Review	
	Numerator n (N = 17,552)	Percentage (%)	Numerator n (N = 539)	Percentage (%)
School-attending sibling	6,928	39.5	178	33.0
Day care attendance	5,353	30.5	80	14.8
Neuromuscular disease	122	0.7	6	1.1
Congenital airway abnormality	376	2.1	13	2.4
Environmental pollution	1,450	8.3	65	12.1
Passive smoke exposure (PSE)	3,526	20.1	66	12.2
Low birth weight	9,023	51.4	422	78.3
Crowded living conditions (CLCs)	1,406	8.0	160	29.7
Multiple births	4,562	26.0	197	36.5
Young chronological age (YCA)	12,039	68.6	399	74.0
Family history of asthma	1,681	9.6	120	22.3
American Academy of Pediatrics (AAP) (any two of five: day care attendance, school-age sibling, neuromuscular disease, congenital airway abnormality, environmental pollution)	3,542	20.2	82	15.2
AAP + PSE (any two out of six)	5,240	29.9	98	18.2
AAP + CLCs (any two out of six)	4,197	23.9	147	27.3
AAP + YCA (any two out of six)	8,252	47.0	211	39.1
AAP + PSE + CLCs (any two out of seven)	5,740	32.7	160	29.7
AAP + PSE + YCA (any two out of seven)	9,534	54.3	234	43.4
AAP + CLCs + YCA (any two out of seven)	8,594	49.0	268	49.7
AAP + CLCs + PSE + YCA (any two out of eight)	9,782	55.6	285	52.9

Note: The Specialty Distribution Network data do not report birth date. A random imputation was done to estimate YCA. Also, Specialty Distribution Network bundles the environmental pollutants and PSE variables as one; this variable was split using random imputation based on smoking rates from CDC data [29].

Outras situações parecem estar associadas a maior gravidade da doença em lactentes e crianças saudáveis. O facto de a taxa de hospitalização no sexo masculino ser quase o dobro da no sexo feminino sugere que a doença possa ter mais consequências em rapazes⁶. Factores como a exposição passiva ao fumo do tabaco, maior número de irmãos em idade escolar, antecedentes familiares com asma, malformações das vias aéreas ou doença neuromuscular, coabitação com mais de quatro adultos, redução do tempo de amamentação e o baixo nível socioeconómico também parecem influenciar negativamente a gravidade dos sintomas e a probabilidade de internamento^{2,6,49,50}. Acessoriamente, a amamentação aparenta ter um efeito protector que se reflecte não só numa diminuição do risco de

infecção das vias respiratórias inferiores mas também numa diminuição do risco de internamento. Segundo uma meta-análise⁴⁹ o risco de internamento por infecção das vias respiratórias inferiores em crianças com amamentação exclusiva foi cerca de um terço do risco observado em crianças alimentadas com fórmulas lácteas adaptadas.

1.1.7. Complicações

As principais complicações associadas ao VSR são o desenvolvimento de insuficiência respiratória crónica, acidose respiratória, pneumotórax, possível desenvolvimento subsequente de asma e, em casos muito graves, morte³⁸.

No entanto, vários estudos realizados, por exemplo em hospitais de Ontário no Canadá e Torino em Itália indicam a necessidade de desenvolver novas técnicas para a identificação de crianças que eram previamente saudáveis e cujo risco para a doença não pode ser calculado⁴⁹.

1.1.8. Terapêutica

Apesar da elevada incidência das infecções por VSR, a maioria dos casos pode ser tratada no domicílio com medidas de controlo sintomático. Embora não haja unanimidade entre os autores, em geral, os critérios de internamento hospitalar são: sinais clínicos de fadiga respiratória, hipóxia ($SpO_2 < 92\%$), letargia, incapacidade de ingerir líquidos e doentes de alto risco para complicações.

A 1ª linha de tratamento das crianças com bronquiolite é essencialmente de suporte, através de um conjunto de medidas cujo objectivo é assegurar oxigenação e hidratação adequadas^{1-3,50-53}. As principais medidas são:

a) Aspiração das secreções nasofaríngeas

É habitual que as crianças com bronquiolite apresentem elevada produção de secreções nas vias respiratórias superiores e inferiores. Tendo em conta que aproximadamente 60% da resistência à entrada do fluxo de ar está localizada nas vias aéreas superiores e que os pequenos lactentes respiram primariamente pelo nariz, a aspiração das secreções pode ter um impacto positivo na redução do esforço respiratório e em promover o alívio sintomático⁶. Este procedimento demonstrou ser eficaz em diminuir o índice de gravidade clínica e em aumentar o valor da SaO_2 nestas crianças⁶. Quando indicada clinicamente, a aspiração das secreções é recomendada antes de cada refeição e de cada administração de broncodilatadores, nos casos em que estes sejam usados. Esta medida, para além de melhorar o estado respiratório da criança pode diminuir a necessidade de outras terapêuticas (como oxigenoterapia e broncodilatadores), bem como aumentar a sua eficácia⁵⁴.

b) Oxigenação

A administração de oxigénio humidificado, quando necessária, é a das poucas medidas terapêuticas incontroversas nas crianças que se apresentam com dificuldade respiratória com hipóxia e/ou

cianose^{1,55,56}. Na bibliografia não existe consenso acerca do valor da saturação periférica de oxihemoglobina (SpO₂) a partir do qual a oxigenoterapia é recomendada. A Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda iniciar a administração de oxigénio suplementar, em crianças previamente saudáveis, quando a SpO₂ se mantiver abaixo dos 90%. A Direcção Geral da Saúde (DGS) recomenda-a quando esse valor for inferior a 92%^{1,2}.

c) Hidratação endovenosa

Geralmente, crianças com bronquiolite ligeira a moderada conseguem manter uma ingestão de líquidos suficiente, aconselhando-se apenas o fraccionamento das refeições para compensar uma possível anorexia². Até cerca de 50% das crianças internadas^{55,60} não conseguem manter uma ingestão hídrica adequada devido à dificuldade respiratória e/ou vómitos, sendo necessária a administração de líquidos por via endovenosa².

d) Nebulização com solução salina

Tradicionalmente tem sido utilizada a nebulização intermitente com soro fisiológico numa tentativa de fluidificar as secreções e reduzir o edema, possibilitando a sua mais fácil drenagem e melhoria do fluxo respiratório. Mais recentemente, com base na experiência adquirida em casos de fibrose quística, têm crescido o interesse pela nebulização com solução salina hipertónica (NaCl a 3%). Uma revisão sistemática da Cochrane analisou quatro ensaios clínicos randomizados controlados para avaliar a eficácia da nebulização com solução salina hipertónica (3%) versus solução salina isotónica (0,9%) isolada ou combinada com broncodilatadores, em crianças com bronquiolite e idade inferior a 24 meses⁵⁷. Esta revisão sistemática concluiu que a evidência disponível indica que a nebulização com solução salina hipertónica pode reduzir significativamente a duração média do internamento (redução de 25,9%) e diminuir o índice de gravidade clínica nas crianças com bronquiolite tratadas em ambulatório (redução superior a 20%⁵⁷, apresentando ainda um bom perfil de segurança.

e) Broncodilatadores

O uso de broncodilatadores tem por finalidade reduzir a resistência das vias aéreas causadas pela contracção do músculo liso das vias aéreas. No entanto, na bronquiolite, a redução no diâmetro das vias aéreas é provocada por múltiplos mecanismos (aumento da produção de muco, edema da parede e descamação do epitélio danificado para o lúmen das vias aéreas)^{25,26}. A contribuição relativa de cada um destes mecanismos pode variar bastante de criança para criança. Assim, quanto maior for a contribuição da broncoconstrição para a redução do diâmetro das vias aéreas, maior será a eficácia dos broncodilatadores no alívio sintomático⁶.

Estudos sobre o uso de broncodilatadores demonstram que os agentes β -adrenérgicos como o salbutamol, quando desencadeiam uma resposta broncodilatadora, demonstram benefícios clínicos na prevenção da hospitalização e na diminuição da duração do internamento⁵⁸⁻⁶². A resposta deve ser monitorizada 30 minutos após a sua utilização inicial e se os benefícios não forem confirmados o tratamento deve ser abandonado⁶³.

Teoricamente, a adrenalina tem um efeito benéfico adicional no tratamento da bronquiolite, relativamente aos agonistas β_2 adrenérgicos selectivos, em razão da sua acção α adrenérgica que induz vasoconstrição e reduz as secreções e o edema das vias aéreas, provocando melhorias a curto prazo ²⁴. Apenas deve ser utilizada em ambiente hospitalar ⁶⁴. Considerando o elevado custo, efeitos adversos (taquicardia, consumo de O_2 , rubor facial, agitação e tremor) e eficácia incerta dos broncodilatadores, o seu uso não deveria estar recomendado em crianças com bronquiolite ^{1,65}. Contudo, o seu uso é comum, talvez devido à semelhança das manifestações clínicas entre bronquiolite, pieira transitória e asma do lactente ⁶⁶. Em alguns casos, são também utilizados anticolinérgicos como o brometo de ipatropium, procurando o seu efeito broncodilatador com menor resposta taquicardizante. As controvérsias sobre a sua eficácia são semelhantes às dos β -adrenérgicos.

f) Corticosteróides

A evidência clínica disponível sugere que não existe benefício na utilização de corticosteróides inalados ou sistémicos em crianças com bronquiolite, pelo que estes não são recomendados pela AAP ². Contudo, o seu uso é também relativamente comum na prática clínica pelos motivos semelhantes ao uso de broncodilatadores.

g) Ventilação mecânica

A ventilação mecânica deverá ser ponderada quando a criança apresentar deterioração progressiva da função respiratória com dificuldade respiratória grave ou exaustão, incapacidade de manter valores de SpO_2 superiores a 90% apesar da administração adequada de oxigénio suplementar, insuficiência respiratória, ou em crianças com episódios de apneia recorrentes ou que durem mais de 15 segundos^{3,67-69}.

h) Cinesioterapia respiratória

A cinesioterapia respiratória, apesar de muito controversa, é utilizada frequentemente uma vez que se considera que esta facilita a eliminação das secreções respiratórias reduzindo o esforço respiratório e melhorando os parâmetros de oxigenação. No entanto, uma revisão sistemática que analisou 3 ECRC que analisam a eficácia e segurança da cinesioterapia em crianças com menos de 24 meses de idade com bronquiolite e que não estavam em ventilação mecânica nem possuíam co-morbilidades, concluiu que as técnicas de vibração e percussão não alteram a duração do internamento ou as necessidades de oxigénio suplementar, nem melhoram o índice de gravidade clínica ⁷⁰. O uso de técnicas de percussão e vibração na bronquiolite, não está por esta razão suportada pela evidência científica, pelo que não é recomendado pela AAP no tratamento desta situação ².

i) Antibióticos

Apesar da etiologia vírica desta patologia e da falta de evidência que sustente o uso de antibióticos, estes são prescritos entre 34% a 99% dos casos de bronquiolite não-complicada ⁷¹. O uso indistinto de antibióticos não tem qualquer vantagem no curso natural desta doença e o seu uso para além dos possíveis efeitos secundários e custo elevado, está associado a um agravamento das resistências

bacterianas ⁷¹. Desta forma, os antibióticos não estão recomendados a não ser que exista parâmetros clínicos, radiológicos e analíticos sugestivos de infecção bacteriana secundária^{1,2}. Como já referido, a ocorrência de OMA em crianças com bronquiolite é muito comum e, como os parâmetros clínicos frequentemente não possibilitam diferenciar entre a origem viral e bacteriana, alguns autores consideram, nestes casos, que a prescrição de antibióticos é justificada ^{72,73}.

j) Surfactante

Foram verificadas modificações na composição do surfactante em crianças com bronquiolite grave. Neste sentido, fez-se uma revisão sistemática da Cochrane de 3 ERC (n=79) para verificar a eficácia do surfactante exógeno no tratamento de crianças com bronquiolite em ventilação mecânica. Concluiu-se que o uso de surfactante estava associado a uma redução da duração da ventilação mecânica e do internamento em cuidados intensivos. Não foram relatadas reacções adversas nem mortalidade associadas a esta terapêutica ⁷⁴. Este é um tratamento potencialmente promissor e seguro ⁷⁴.

l) Ribavirina

A ribavirina é um análogo sintético da guanosina com actividade antiviral de amplo espectro, sendo o único tratamento específico disponível para a bronquiolite causada por VSR ^{1,3}. Não existe consenso entre os resultados de diversos ECRC na demonstração de um efeito clínico significativo da ribavirina na diminuição da mortalidade e morbidade, principalmente na necessidade e duração da ventilação mecânica e do internamento e duração da necessidade de oxigénio suplementar ^{6,75}. A ribavirina está aprovada para o tratamento de infecções das vias respiratórias inferiores por VSR, porém o seu uso é limitado pela evidência insuficiente da sua eficácia, elevado custo e teratogenicidade ⁷⁵. Desta forma, a AAP não recomenda a administração de ribavirina em crianças com bronquiolite, mas indica que esta pode ser considerada naquelas que desenvolvem ou que estão em risco de desenvolver infecção grave causada por VSR (imunocomprometidas ou com doença cardiopulmonar hemodinamicamente significativa) ².

l) Outros

Os sedativos devem ser evitados uma vez que podem provocar depressão do centro respiratório³⁸.

Anti-histamínicos, descongestionantes e antitússicos não devem ser utilizados em doentes com bronquiolite.

O futuro no tratamento (e prevenção) de infecções por VSR possivelmente incluirá anticorpos monoclonais de segunda-geração como o motavizumab, antivíricos mais potentes e agentes anti-inflamatórios específicos. A vacinação contra VSR continua em desenvolvimento ²⁴ após experiências iniciais não satisfatórias.

1.1.9. Prevenção e Imunoprofilaxia

Face às dificuldades, resultados e controvérsia das medidas terapêuticas disponíveis, tomaram especial relevância as medidas de prevenção.

A prevenção da infecção pelo VSR é baseada em medidas gerais de evicção dos factores ambientais predisponentes e na imunoprofilaxia passiva com palivizumab, uma vez que diminuiu a taxa de hospitalização por bronquiolite induzida a VSR em crianças ^{76,77}.

1.1.9.1. Medidas gerais

As medidas gerais para diminuir o risco de contrair infecção por VSR são:

- Aleitamento materno: o leite materno melhora a capacidade do sistema imunitário do lactente, sendo por isso uma medida eficaz na prevenção contra a infecção pelo VSR. Para além disso, em termos gerais, diminui em um terço o risco de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior;
- Redução da exposição ao fumo do tabaco: lactentes que convivem com tabagistas têm maior risco de desenvolver bronquiolite;
- Lavagem das mãos: é uma medida muito eficaz na prevenção da disseminação do VSR;
- Aplicação de Álcool gel nas mãos: é ainda mais eficaz que a lavagem das mãos;
- Estadia em quarto isolado para crianças hospitalizadas: com precauções de contacto com fómites e com gotículas através do uso de máscara e luvas descartáveis, para além da lavagem das mãos antes e após o contacto com o doente.

1.1.9.2. Imunoprofilaxia

A imunoglobulina específica anti-VSR não possui evidência científica significativa da sua eficácia, tem problemas relacionados com a administração de derivados do sangue de um *pool* de doadores e é raramente utilizada.

O anticorpo monoclonal anti-VSR palivizumab é o único fármaco aprovado em alguns países para a profilaxia contra o VSR ^{78,79}.

A aprovação foi garantida com base na segurança e efectividade do produto testadas em dois estudos internacionais, randomizados, duplamente cegos e controlados com placebo que foram conduzidos em crianças prematuras com idade gestacional inferior a 35 semanas com e sem displasia broncopulmonar e em crianças com doença cardíaca congénita hemodinamicamente significativa ^{80,81}. A eficácia do palivizumab em estudos de fase 4 e no cálculo do NNT para prevenir uma hospitalização no “mundo real” são sustentáveis ⁸².

É um anticorpo monoclonal que não previne a infecção por VSR, mas evita formas graves na população de alto risco para quem há indicação da sua utilização. O seu custo elevado limita o uso em larga escala, no entanto, existem indicações para alguns casos o que será abordado adiante.

1.2. Anticorpos monoclonais

1.2.1. Definição

Os anticorpos monoclonais são glicoproteínas produzidas a partir de um único linfócito B, que é clonado e imortalizado, fazendo com que sejam produzidos sempre o mesmo tipo de anticorpos em resposta a um determinado agente patogénico. Estes anticorpos apresentam-se iguais entre si em estrutura, especificidade e afinidade, ligando-se por essa razão ao mesmo epítopo no antígeno. As principais vantagens da utilização de anticorpos monoclonais são pois: Homogeneidade, especificidade, maior facilidade de caracterização, afinidade, determinação de um só epítopo de um antígeno, ausência de anticorpos não específicos, reduzida variabilidade de lote para lote;

Existem também, naturalmente, desvantagens como: Custo extremamente elevado, reconhecimento de apenas um epítopo de um antígeno. Esse epítopo pode estar destruído (por ex: pela fixação) mesmo que exista a molécula total do antígeno; Se o soro não foi produzido contra um epítopo específico do antígeno que se quer detectar e se existirem outros antígenos com esse epítopo, nessa situação a alta especificidade será inútil.

1.2.2. O palivizumab

O palivizumab é um anticorpo monoclonal do tipo IgG1 humanizado. É composto por 95% de seqüências de aminoácidos humanos e 5% de murinos, duas cadeias pesadas e duas leves e apresenta um peso molecular de aproximadamente 148.000 Daltons. A figura 1.2 demonstra como o palivizumab é composto pelo anticorpo murino e humano. Uma vez que apenas o anticorpo murino é específico para o RSV, a função constante responsável pela activação do sistema de complemento provém deste, enquanto que a função variável proveniente do anticorpo humano evita que o anticorpo final reconstituído - palivizumab - seja reconhecido como estranho pelo o sistema imunitário do receptor.

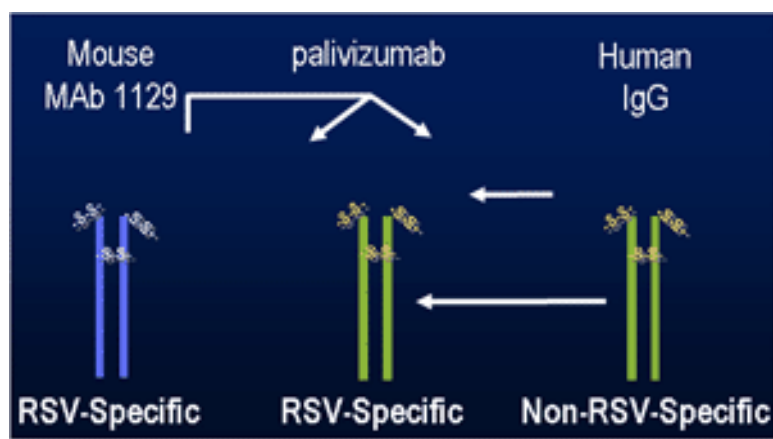


Figura 1.2. Relação entre o anticorpo murino e humano e o palivizumab⁸⁴.

1.2.2.1. Preparação laboratorial⁴¹

A formulação do tampão é composta por 25 mM de histidina com 1,6 mM de glicina A e 3-4% de manitol uma vez que este demonstrou melhores propriedades de reconstituição. Vários estudos foram realizados até se conseguir obter uma boa base para o liofilizado do palivizumab de modo a melhorar a solubilidade sem resultar em agregação e ter boas características de estabilidade e processamento. A figura 1.3 exemplifica o processo de produção do palivizumab.

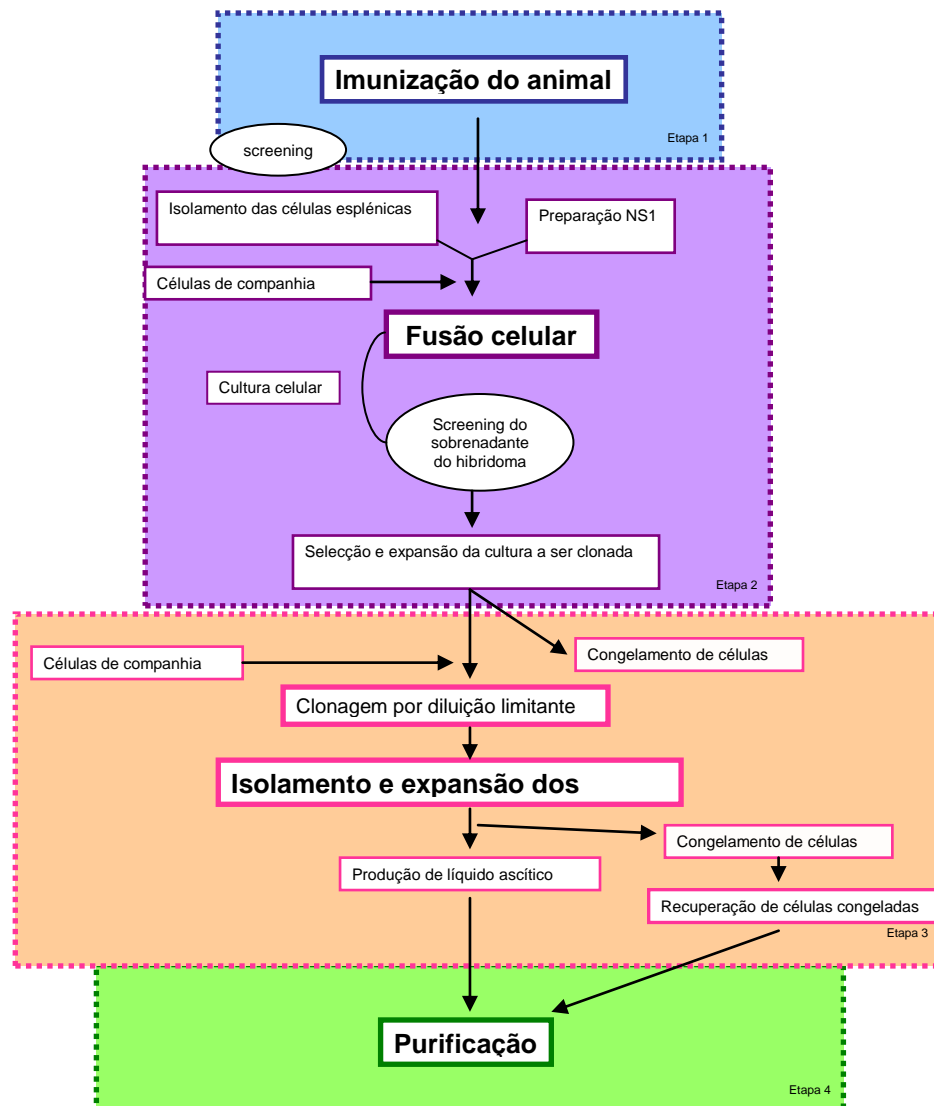


Figura 1.3. Processo de produção do Palivizumab. Legenda: *Ns1* - influenza protein; *Screening* - análise da amostra

a) Método de preparação

O tamanho máximo do *batch* é de aproximadamente 45000 frascos para a forma de apresentação de 100 mg e 93000 frascos para a de 50 mg. O processo de produção compreende uma filtração estéril seguida de liofilização.

Os controlos que se realizam ao longo do processo são: teste das amostras para o enchimento do volume e o teste da integridade dos filtros estéreis. A validação ocorre de acordo com procedimentos estandardizados.

b) Controlo das matérias-primas

A substância activa é formulada e produzida como uma solução aquosa que contém 54 mg/ml de palivizumab, 25 mM de histidina, 1,6 mM de glicina e 3% de manitol.

Os testes de rotina incluem a proteína total, potência biológica, identidade, cromatografia de exclusão, endotoxinas, esterilidade e impurezas.

c) Genética

A produção da linha celular recombinante que expressa o palivizumab envolve uma série de passos major que incluem a produção e selecção do anticorpo monoclonal (Mab) murino 1129, a humanização do Mab 1129 e a construção e selecção da linha celular do mieloma NS1.

Sistema do banco de células

Vinte e uma linha de células candidatas foram avaliadas para a taxa de crescimento e a secreção do anticorpo. A selecção de uma linha celular que fosse susceptível de uma produção em larga escala, foi baseada no nível de expressão, taxa de crescimento e estabilidade. A melhor candidata após clonagem resultou na formação do *Accession Cell Bank* (ACB - Banco de aquisição de células). As células que provêm do ACB são usadas para estabelecer o *Master Cell Bank* (MCB - Banco de células principais). Cada frasco do MCB pode ser usado para preparar o *Working Cell Bank* (WCB - Banco de células trabalhadoras).

O MCB é caracterizado pela sua identidade, qualidade e segurança medindo os seguintes parâmetros: produção do anticorpo murino, análise da isoenzima, ensaios in vivo e in vitro para vírus adventícios, esterilidade, entre outros.

O WCB é caracterizado pela sua esterilidade, *DNA fingerprinting*, micoplasma e ensaios in vitro para vírus adventícios. Não devem haver existência de contaminação microbiana. O perfil do DNA deve ser caracterizado e semelhante ao do MCB.

d) Fermentação e colheita

O tamanho do *batch* de produção de palivizumab é de aproximadamente 10000 litros. Existem duas partes do processo de fermentação, o *T-Flask* e a cultura rotatória, na qual o volume de WCB é aumentado, e o processo no biorreactor, onde o volume é aumentado até o volume final de 10000 litros.

As células e os restos são removidos da cultura, e o pH e condutividade do meio resultante livre de células são ajustados para o processamento posterior.

e) Purificação

A purificação do palivizumab consiste em vários passos de remoção/inactivação viral.

Para terminar realiza-se a validação do produto, diversos testes de controlo de qualidade, de estabilidade e de segurança.

1.2.2.2. Mecanismo de acção

O palivizumab apresenta actividade neutralizante e inibitória de fusão, uma vez que é direccionado para um determinante antigénico no local A da proteína de fusão do VSR. Em laboratório, estas actividades inibem a replicação do VSR.

Embora possam ser isoladas laboratorialmente estirpes resistentes de VSR, todas as colónias isoladas de VSR de um estudo clínico⁷⁹ analisado foram neutralizados pelo palivizumab. Concentrações séricas de aproximadamente 30mcg/ml de palivizumab reduziram cerca de 99% a replicação pulmonar do VSR em murinhos.

1.2.2.3. Contra-indicações e efeitos adversos

O palivizumab não deve ser utilizado em crianças com antecedentes de reacção anterior grave a qualquer de seus excipientes ou a outros anticorpos monoclonais humanizados.

Efeitos adversos frequentes incluem: diarreia, febre, reacção inflamatória no local da injeção e agitação.

Efeitos adversos pouco frequentes incluem: aumento nos níveis de AST e de ALT, leucopénia, respiração difícil e ruidosa, rinite, tosse, vómitos, erupção cutânea, infecção viral, dor, dermatite fúngica, eczema, seborreia, anemia e gripe.

A incidência desses eventos adversos foi semelhante entre os grupos palivizumab e placebo⁸⁵ (Figura 1.4).

Adverse Events That Were 1% or Greater and Were Judged by the Blinded Investigator as Potentially Related to Study Drug.*¹

	PLACEBO	PALIVIZUMAB	P VALUE
Fever	3.0%	2.8%	.870
Nervousness	2.6%	2.5%	.865
Injection site reaction	1.6%	2.3%	.444
Diarrhea	0.4%	1.0%	.357

*Reported events in at least 3 children in the palivizumab group are provided along with the corresponding incidence in the placebo group. These represent adverse events reported by the investigator and include those identified by protocol mandated testing and other clinically indicated evaluations.

Figura 1.4. Distribuição dos efeitos adversos num estudo sobre o palivizumab⁸⁵.

Os efeitos adversos modificam-se ligeiramente consoante a patologia que a criança possua. As figuras seguintes demonstram a diferença entre crianças com DBP e CC⁸⁵.

Quadro 1 Efeitos indesejáveis nos estudos clínicos de profilaxia em crianças prematuras e com displasia broncopulmonar		
Infeções e infestações	Pouco frequentes	Infeção viral Infeção do tracto respiratório superior
Doenças do sangue e do sistema linfático	Pouco frequentes	Leucopenia
Perturbações do foro psiquiátrico	Frequentes	Nervosismo
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Respiração difícil e ruidosa Rinite Tosse
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Diarreia
	Pouco frequentes	Vómitos
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Febre Reacção no local da injeção
	Pouco frequentes	Dor
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Aumento nos níveis de AST Aumento nos níveis de ALT Teste anormal da função hepática

Figura 1.5. Efeitos indesejáveis em crianças prematuras e com DBP.

Quadro 2 Efeitos indesejáveis no estudo clínico de profilaxia da doença cardíaca congénita		
Infecções e infestações	Pouco frequentes	Gastroenterite Infecção do tracto respiratório superior
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Nervosismo
Doenças do sistema nervoso	Pouco frequentes	Sonolência Hiperquinesia
Vasculopatias	Pouco frequentes	Hemorragia
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Pouco frequentes	Rinite
Doenças gastrointestinais	Pouco frequentes	Vómitos Diarreia Obstipação
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Erupção cutânea Eczema
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes	Febre Reacção no local da injeção
	Pouco frequentes	Astenia

Figura 1.6. Efeitos indesejáveis em crianças prematuras e com CC.

1.2.2.4. Interações medicamentosas

Não foram conduzidos estudos formais de interações medicamentosas nem descritas interações até ao momento. Num estudo em fase III, as proporções de doentes dos grupos placebo e palivizumab que receberam vacinas infantis de rotina, vacina anti-Influenza, broncodilatadores ou corticosteróides foram semelhantes e não se observou aumento adicional de efeitos adversos entre os doentes que receberam esses agentes.

Como o anticorpo monoclonal é específico para VSR, não se espera que o palivizumab interfira com a resposta imunológica às vacinas, incluindo vacinas de vírus vivos ⁸⁵.

1.2.2.5. Resumo dos estudos publicados

O palivizumab é um fármaco muito controverso devido ao seu elevado custo. Têm-se realizado inúmeros estudos de custo efectividade em todo o mundo para determinar, não só o impacto do custo como também a definição das populações específicas para a profilaxia do palivizumab ⁸⁶.

Verificou-se que, com algumas excepções ⁸⁷⁻⁸⁹, a relação custo efectividade é geralmente superior quando os efeitos são medidos em QALYs em vez de em LYGs. Isto indica que os benefícios do palivizumab são maiores na melhoria da qualidade de vida do que na mortalidade e custos de hospitalização ⁹⁰.

Relativamente às populações a quem estaria mais indicada a profilaxia, os estudos demonstraram que as guidelines de 2006 da AAP não seriam adequadas e que a população específica previamente definida para a administração de palivizumab teria de ser mais alargada. As mudanças nas guidelines do palivizumab estão demonstradas na Tabela 1.3 adiante.

A profilaxia precoce contra o VSR em doentes com falência cardíaca durante o período neonatal pode reduzir a colonização bacteriana, exacerbações pulmonares e a génese de doenças pulmonares crónicas⁴⁹.

A adesão à terapêutica é muito importante para que o palivizumab faça o seu efeito. Um estudo concluiu que a taxa da compliance varia entre 25% e 100% e identificou alguns dos factores relacionados com a compliance e não compliance⁹¹.

Os programas domiciliários de administração de palivizumab têm sido mais investigados do que outras intervenções e estão associados a um aumento da adesão comparado com as administrações em ambiente hospitalar. O melhor factor para garantir a adesão à terapêutica é a percepção por parte dos pais de que o palivizumab irá proteger a sua criança da infecção por VSR⁹². Os factores que afectam negativamente a adesão incluem o acesso limitado aos cuidados, a percepção diminuída por parte dos pais dos benefícios da profilaxia e problemas de transporte⁹¹.

Relativamente às concentrações séricas de palivizumab, 40 microgramas por mililitro de sangue, no mínimo, têm demonstrado reduzir a replicação pulmonar de VSR usando murinhos como modelo⁷⁹.

Doses mensais intramusculares de 15 mg por kg de peso corporal em doentes pediátricos com idade inferior a 24 meses alcançam uma média de 37 microgramas por mililitro ao longo dos 30 dias após a primeira injeção⁹³, 57 ug por mL após a segunda injeção⁹⁴, 68 ug por mL após a terceira⁹⁵ e 72 ug por mL após a quarta^{96,97}.

O estudo IMPact-RSV4 multicêntrico randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, avaliou o uso de palivizumab ou placebo administrados em dose única mensal por cinco meses durante a época de maior incidência do VSR. Foram incluídas 1502 crianças (500 do grupo placebo e a 1002 do grupo palivizumab). O seguimento foi realizado até 30 dias após a última dose do medicamento e os *end points* avaliados foram: taxa e tempo de hospitalização por VSR, utilização de oxigénio suplementar, permanência em cuidados intensivos, utilização de ventilação mecânica e incidência de otite média aguda.

A incidência de hospitalização por infecção a VSR foi de (placebo vs palivizumab):

- 10,6% vs 4,8% NNT 17 (total dos doentes);
- 8,1% vs 1,8% NNT 16 (prematuros < 35 semanas);
- 12,8% vs 7,9% NNT 20 (doentes com broncodisplasia);

O total de dias de hospitalização por 100 crianças foi de 62,6 (placebo) vs 36,4 (palivizumab). Os efeitos adversos foram semelhantes nos dois grupos. Não houve diferença no recurso a ventilação mecânica (0,2% vs 0,7%, p= 0,280), nem no número de dias de ventilação mecânica (1,7 dias vs 8,4 dias, p= 0,210)⁹⁸.

1.2.2.6. Custos

O preço actual de uma ampola de 100 mg de palivizumab é de 1014 Euros.

1.2.2.7. Recomendações de utilização e sua evolução

Graças à evidência que suporta os benefícios da profilaxia com palivizumab, as recomendações da AAP para o uso deste fármaco no ano de 2010 eram as seguintes ⁹¹:

1- a profilaxia com palivizumab deve ser considerada para crianças com idade inferior a 24 meses com Doença pulmonar crónica (DPC) e que necessitem de terapia para a mesma (oxigénio, broncodilatador, diurético ou corticosteróides) nos 6 meses anteriores ao início da época do VSR;

2- crianças nascidas até às 32 semanas de gestação podem beneficiar da profilaxia, mesmo que não tenham DPC;

3- crianças que tenham até 24 meses com doença cardíaca cianótica ou acianótica hemodinamicamente significativa podem beneficiar da profilaxia com maior probabilidade de benefício naqueles que estão a receber medicação para controlar falência cardíaca, hipertensão pulmonar moderada ou grave ou doença cardíaca cianótica;

4- crianças com dois ou mais factores de risco e que possuem menos de 6 meses de idade no início da época de VSR ⁹⁹.

No entanto, à medida que o tempo passava e se foram realizando mais estudos, as guidelines de 2006 da AAP começaram a recomendar a profilaxia para prematuros com idades gestacionais entre as 32 e as 35 semanas, que possuíssem um ou mais dos seguintes factores de risco: irmãos em idade escolar, frequência na creche, exposição a poluentes, doenças neuromusculares ou anomalias congénitas das vias aéreas ¹⁰⁰.

Novas recomendações foram publicadas em 2009 que incluem também exposição ao fumo do tabaco, baixa idade cronológica, nascimento 3 meses antes ou durante a época do VSR, baixo peso à nascença (<2500 g), convivência com um número elevado de pessoas (≥ 4) e história familiar de asma ¹⁰¹⁻¹¹⁷.

Assim, as diferenças entre as recomendações de 2006 e de 2009 estão resumidas na seguinte tabela ²⁴:

Tabela 1.3. Comparação entre as guidelines para o uso do Palivizumab, de 2006 e 2009, do Comité de Doenças Infecciosas da AAP.

	Guidelines 2006	Guidelines 2009
Doença pulmonar crónica	Considerar crianças com idade ≤ 24 meses; cinco doses	Sem alteração
Doença coronária congénita	Considerar crianças com idade ≤ 24 meses; cinco doses	Sem alteração
Idade gestacional ≤ 28 semanas	Durante a primeira época de VSR (idade ≤ 12 meses)	Sem alteração
Idade gestacional entre as 29 e as 32 semanas	29 semanas, 0 dias até 32 semanas, 0 dias; Até aos 6 meses de idade no início da época de VSR	29 semanas, 0 dias durante até 31 semanas, 6 dias; até 6 meses de idade no início da época de VSR
Idade gestacional entre as 32 e as 35 semanas	32 semanas, 1 dia durante 35 semanas, 0 dias; ≤ 6 meses ao início de época de VSR e dois de cinco factores de risco (cuidados diários, pieira em idade escolar, exposição a poluentes, anormalidades congénitas nas vias aéreas e doença neuromuscular severa)	32 semanas, 0 dias durante até 34 semanas 6 dias; idade < 3 meses no início da época do VSR; três doses no máximo (para a dosagem com idade ≥ 90 dias); um de dois factores de risco (cuidados diários e pieira em crianças com idade inferior a 5 anos)

1.2.2.8. Panorama em Portugal

Em Portugal, até 2006 a Sociedade Portuguesa de Pediatria adoptava dois níveis de recomendação para a profilaxia com palivizumab, “Muito recomendável” e “Recomendável”. No âmbito do estudo que efectuámos, foram adoptadas essas recomendações como referência uma vez que estiveram na base dos protocolos de actuação dos hospitais onde foram recrutados os doentes ⁴⁸:

1) Muito recomendável:

- Crianças com menos de 2 anos com Displasia Broncopulmonar (DBP) que necessitaram de tratamento (broncodilatadores, corticosteróides, oxigenoterapia ou diuréticos) nos 6 meses anteriores ao início da estação do VSR ou que têm alta durante a mesma (evidência de nível I);
- Crianças com idade inferior a dois anos, com cardiopatia congénita com alteração hemodinâmica significativa (sinais de insuficiência cardíaca, com ou sem hipertensão pulmonar, ou com hipoxia) ou com cardiopatia adquirida sintomática com insuficiência cardíaca (evidência de nível I);
- Crianças ex-prétermo nascidas com idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas, que tenham idade igual ou inferior a 12 meses no início da estação do VSR ou com alta durante a mesma (evidência de nível I);

- Crianças prétermo nascidas entre as 29 e as 32 semanas de gestação que tenham idade igual ou inferior a 6 meses no início da estação do VSR ou com alta durante a mesma (evidência de nível I).

2) Recomendável:

- Crianças prétermo nascidas entre as 32 e as 35 semanas de gestação e com menos de 6 meses de idade no início da estação ou com alta durante a mesma ou mais factores de risco (evidência de nível II).

A profilaxia com o palivizumab é custo efectiva especialmente em crianças com vários destes factores de risco ⁹⁰. Este anticorpo reduz a hospitalização por VSR em 55% nestas crianças ⁴¹.

Para além destes parâmetros, as indicações de cada país devem regular-se pela prevalência sazonal do VSR.

Em Portugal a grande maioria dos Hospitais segue as guidelines de SPP, adaptando-as à condição económica de cada um.

1.2.2.9. Dosagem

O uso de palivizumab consiste em cinco injeções intramusculares mensais de 15 mg por kg de peso corporal administradas durante a época do VSR ⁷⁹, a qual tipicamente ocorre entre Novembro e Março, mas que pode variar de região para região²⁰, no entanto, a média de administração é de 3,75 doses/criança.

A segurança e eficácia do palivizumab têm sido demonstradas em estudos de follow-up ⁸⁰⁻⁸² e o seu custo efectividade tem sido provado em países e sub-populações específicos ¹¹⁸⁻¹²⁴.

2. Objectivos

Uma vez que as crianças são uma população de características especiais é necessária atenção diferenciada por parte dos profissionais de saúde no que concerne à terapêutica e aos cuidados instituídos a estes doentes. A bronquiolite é uma patologia típica da idade pediátrica que normalmente tem origem viral e que não possui um esquema terapêutico uniforme que seja aceite e utilizado em todos os hospitais. O fármaco de referência usado para a prevenção da bronquiolite é o palivizumab, um anticorpo monoclonal de preço elevado cuja efectividade não se encontra bem definida. Existem vários critérios que indicam a população alvo e os diversos níveis de recomendação para a utilização deste fármaco.

Sendo assim, estabeleceu-se como objectivo principal desta dissertação, tentar estimar a efectividade da profilaxia com palivizumab em crianças ex-prematuras nascidas na maternidade do Hospital de Dona Estefânia e no CHCB no triénio 2006-2008 e seleccionadas segundo as recomendações da SNN-SPP.

Deseja-se mais especificamente:

- caracterizar a amostra;
- relacionar a época da alta com a administração do palivizumab, a presença de bronquiolite e internamento;
- relacionar a idade da alta com a idade gestacional;
- avaliar a percentagem de crianças às quais foi administrado palivizumab;
- relacionar as várias patologias indicadoras para profilaxia com a administração de palivizumab, presença de bronquiolite e internamento;
- conhecer a distribuição da bronquiolite, idade do 1º episódio, nº de episódios e presença de internamentos por esta patologia;
- verificar prevalência e distribuição dos factores de risco;
- relacionar Idade gestacional com a presença de bronquiolite;
- verificar a influência e a relação entre os diversos factores de risco e a prevalência de bronquiolite;
- conhecer a amostra à qual deveria ser administrado palivizumab;
- relacionar administração de palivizumab com a presença de bronquiolite
- relacionar a não administração de palivizumab com a presença de bronquiolite;
- comparar este estudo com outros estudos realizados no mesmo âmbito.

3. Material e Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo referente a ex-prematuros nascidos com menos de 35 semanas de idade gestacional nascidas entre Outubro de 2006 e Abril de 2008. Esta opção teve em conta a necessidade de incluir a avaliação da evolução das crianças após completarem a idade de 24 meses.

Consideram-se dois grupos:

- Grupo de estudo: cujas crianças foi administrado palivizumab na intenção de prevenção do internamento por infecção a VSR e
 - Grupo controlo: em cujas crianças, por qualquer motivo, não foi administrado palivizumab.
- Considera-se o principal “End point” o número de internamentos por bronquiolite em doentes de risco com ou sem profilaxia de palivizumab.

Os dados foram obtidos entre 31 de Maio e 4 de Junho de 2011 através da consulta dos processos clínicos de internamento (inicial e eventualmente, de internamentos posteriores) e consulta externa de seguimento nas Unidades de Neonatologia em dois hospitais, um de apoio perinatal (Centro Hospitalar Cova da Beira) e outro de apoio perinatal diferenciado (Hospital de Dona Estefânia). Os dados do Centro Hospitalar Cova da Beira foram utilizados para comparação com os do Hospital Dona Estefânia. Os dados obtidos pelos processos foram complementados com informação obtida através de uma entrevista telefónica realizada aos pais ou tutores de todas as crianças envolvidas no estudo. Todos os casos em que houve óbito foram retirados do estudo.

A recolha de dados clínicos da população seleccionada foi efectuada através do preenchimento de um questionário previamente elaborado (anexo 1) recorrendo ao Arquivo Clínico do hospital, aos registos de movimento assistencial hospitalar do Serviço de Pediatria e através da utilização do SAM (Sistema de Apoio ao Médico) versão 9.1 com a supervisão do co-orientador médico. Este inquérito contemplava o registo de informações demográficas (idade, idade gestacional, data de nascimento e género); idade e mês da alta do HDE, independentemente de ser alta para o domicílio ou para outro hospital; presença de situações que se encontram nas guidelines como muito recomendáveis para a administração de palivizumab (displasia broncopulmonar, cardiopatia congénita, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, hipoxémia, doença neuromuscular e imunodeficiência); informações acerca da administração de palivizumab; presença de bronquiolite, idade do primeiro episódio, necessidade de internamento, número de internamentos e se estes se realizavam ou não no HDE; informações acerca da pesquisa de vírus nas secreções respiratórias; e presença de factores de risco (alergia, eczema, frequência na creche e idade em que esta se iniciou, história familiar e presença de fumadores no agregado familiar). Foram excluídos do estudo os recém-nascidos (RN) falecidos durante o internamento neonatal ou antes do início da época de profilaxia.

A pesquisa de vírus respiratórios seria realizada quando solicitada pelo médico através da análise de secreções da nasofaringe por imunofluorescência directa para detecção de VSR, vírus Parainfluenza 1, 2 e 3 e Adenovírus e por PCR (Polymerase Chain Reaction) para detecção de Metapneumovírus, Bocavírus e vírus Influenza A e B.

Os critérios para reinternamento estavam definidos em protocolo aprovado pelo Serviço do Hospital de Dona Estefânia e em vigor durante todo o período estudado (idade inferior a seis semanas pelo risco de apneia, dificuldade respiratória grave, hipoxémia em ar ambiente, dificuldade alimentar ou comorbilidade importante e critérios do médico que procedia ao internamento).

Tendo em conta a dimensão da amostra realizou-se uma análise estatística descritiva e analítica. A análise descritiva utilizou o programa Microsoft Office Excel 2003® ou, em alguns casos, cálculos matemáticos realizados manualmente.

O estudo analítico foi realizado através do programa SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 17.0. Para a comparação de variáveis categóricas foi utilizado o teste do Qui quadrado ou o teste exacto de Fisher e o teste de Mann-Whitney. Realizou-se também a regressão logística de alguns parâmetros a fim de se validar o risco associado. O valor de p foi considerado estatisticamente significativo quando inferior a 0,05. Em alguns casos foi calculado o erro estatístico associado e foi apresentado o intervalo de confiança (IC). Para a realização do tratamento estatístico foram consultados livros de estatística para a obtenção de expressões matemáticas e valores tabelados que permitiram rejeitar ou não as hipóteses em estudo.

O projecto foi previamente submetido e aprovado pelas seguintes entidades: Direcção da Área de Pediatria Médica do Hospital de Dona Estefânia, Conselho de Administração do Hospital de Dona Estefânia e Comissão de Ética do Centro Hospitalar Cova da Beira. Foi ainda obtido o consentimento informado verbal, dos pais ou tutores das crianças que participaram neste estudo.

Não existiu qualquer relação de interesses entre a autora, orientador e co-orientador e a empresa detentora da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) do medicamento.

Este estudo não foi alvo de qualquer financiamento oficial ou privado.

4. Resultados

4.1. Hospital de Dona Estefânia

No triénio 2006-2008 nasceram na maternidade do Hospital de Dona Estefânia 6.312 crianças. Cerca de 148 delas (2,34%) obedeciam inicialmente aos critérios de selecção utilizados na instituição para administração de palivizumab. Ocorreram dois óbitos durante o internamento e o universo da amostra em análise passou a ser de 146 crianças. A tabela 4.1 mostra a distribuição desses casos.

Tabela 4.1. Distribuição dos vários casos ao longo dos anos

Anos	Nados-vivos	Casos potenciais seleccionados (n)	Administrado palivizumab (n´)
2006	2057	40 (1,9%)	6
2007	2059	79 (3,8%)	7
2008	2196	27 (1,2%)	1
TOTAL	6312	146 (2,3%)	14 (9,6%)

Em 17 (11,6%) processos clínicos não estavam registados todos os dados solicitados pela grelha de investigação.

Dos casos que obedeciam aos critérios de selecção e potenciais candidatos à profilaxia (n=146), apenas 14 (9,6%) cumpriram o programa.

4.1.1. Caracterização da amostra

O género das crianças (n=146) consta na Figura 4.1. Verificou-se um ligeiro predomínio do sexo feminino.

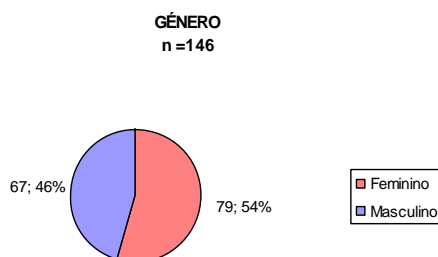


Figura 4.1. Distribuição do género.

A idade gestacional (IG) estava registada em 144 (98,6%) dos processos e a sua distribuição consta na Figura 4.2. Como esperado, mais RNs foram incluídos à medida que aumentou a IG e às 35 semanas, pela proximidade da IG limite da prematuridade com menor taxa de sequelas e complicações, verificou-se uma quebra no número de doentes seleccionáveis. A mediana foi de 32 semanas, com mínimo de 23 e máximo de 35 semanas ($Q_{1/4}$: 29,25 e $Q_{3/4}$: 34). A maioria dos recém nascidos que nasceram no HDE apresentava prematuridade limiar (entre as 32 e as 35 semanas).

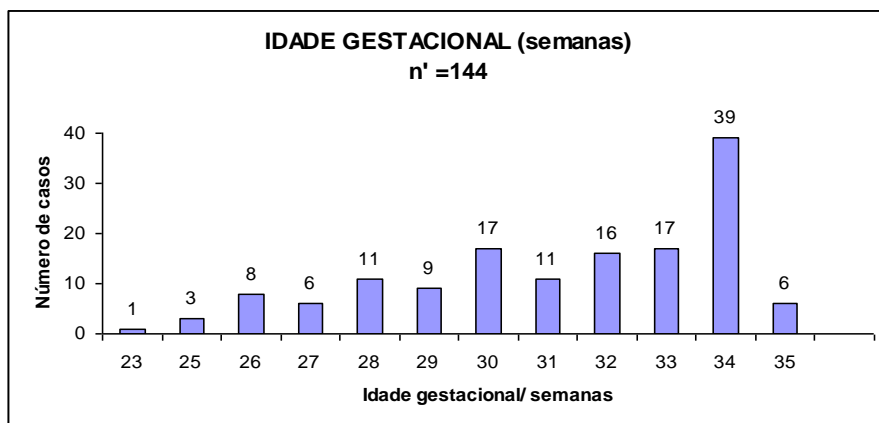


Figura 4.2. Distribuição da Idade gestacional.

Todas estas crianças foram internadas imediatamente após o nascimento e na Figura 4.3 registou-se a distribuição dos 138 (95,1%) casos com idades registadas no momento da alta hospitalar. Verificou-se que a algumas foi dada alta para o domicílio mas outras foram transferidas para o hospital da área de residência. Deste modo, nesta análise será apenas considerada a data da alta do hospital de Dona Estefânia que consta nos registos dos processos e não da alta hospitalar definitiva que poderá ter ocorrido nos hospitais de destino, quando tal se verificou. A mediana da idade foi de 1 mês com um máximo de 8 meses e um mínimo de menos de uma semana. Verificou-se que a moda dos casos teve alta dentro da primeira semana de vida e dentro de época de VSR (60,4%), como se encontra representado na Figura 4.4 e tabela 4.3, o que, neste último caso, lhes conferia um maior grau de recomendação para a administração de palivizumab.

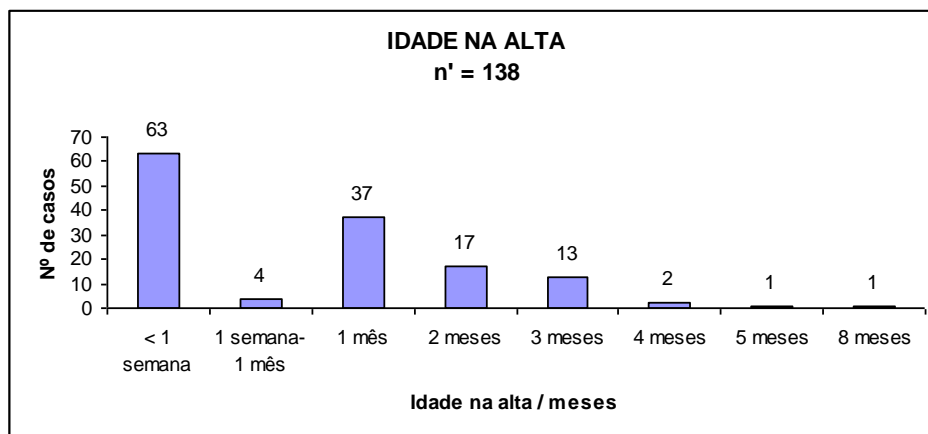


Figura 4.3. Distribuição da idade na alta.

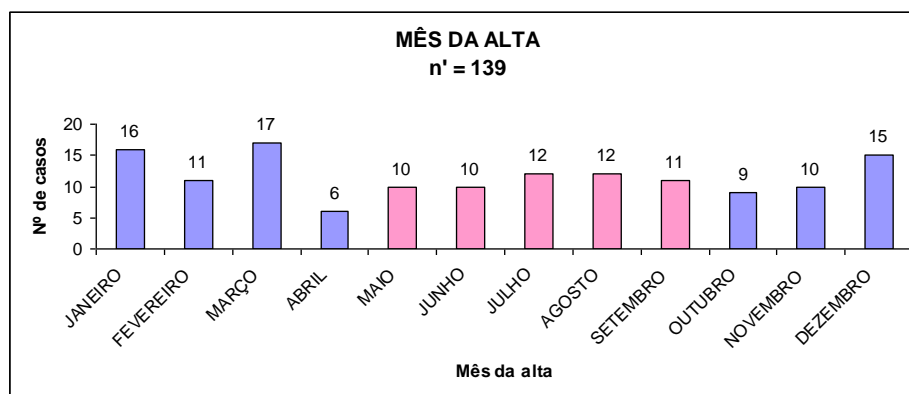


Figura 4.4. Distribuição do mês da alta. Legenda: Azul: Alta dentro da época de VSR; Rosa: Alta fora da época de VSR.

Na tabela 4.2 encontra-se representada a relação entre a administração de palivizumab com a presença de bronquiolite. Verificou-se que a taxa global de doentes com bronquiolite foi de 24,6%, mas 26,5% das crianças a que não foi administrado palivizumab desenvolveram bronquiolite contra apenas 7,1% das sujeitas a essa profilaxia.

Tabela 4.2. Distribuição da administração vs presença de bronquiolite.

	Administração de Palivizumab		Total
	Sim	Não	
Com bronquiolite	1 (7,1%)	35 (26,5%)	36 (24,6%)
Sem bronquiolite	13 (92,9%)	97 (73,5%)	110 (73,4%)
Total	14 (100%)	132 (100%)	146 (100%)

Na tabela 4.3 está representada a distribuição da alta hospitalar após o internamento inicial, dentro e fora da época do VSR e a existência de profilaxia e bronquiolites.

Tabela 4.3. Distribuição da época da alta das crianças, profilaxia e resultados.

	Nº de casos	Profilaxia	Bronquiolite	Re-internamento
Alta fora da época de VSR	55 (39,6%)	8 (14,5%)	11 (20%)	1 (9%)
Alta durante a época de VSR	84 (60,4%)	6 (7,14%)	25 (29,7%)	20 (80%)

Verificou-se que existiu maior percentagem de doentes com bronquiolite quando a alta ocorreu durante a época de VSR (29,7% contra 20% mas sem significância estatística), mas, principalmente, a taxa de re-internamentos por bronquiolite em cada um dos grupos foi muito mais elevada (80% contra 1%) quando os doentes tinham tido alta durante a época de maior risco da infecção. Por meio de regressão logística verificou-se que as crianças que tiveram alta dentro da época de VSR apresentavam

risco mais elevado em 66,3% para desenvolver bronquiolite.

Na figura 4.5 encontra-se representada a distribuição da idade cronológica na alta, relativamente à idade gestacional. Observou-se que as crianças com prematuridade limiar necessitaram de internamentos mais curtos que os grandes prematuros.

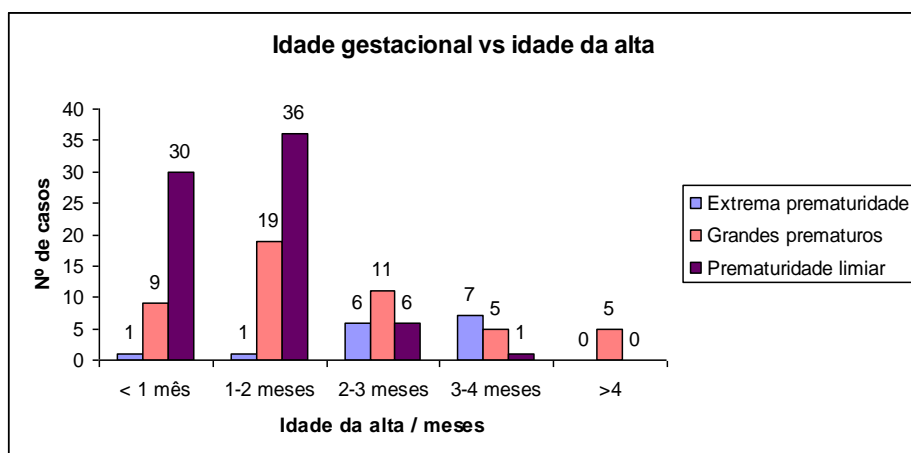


Figura 4.5. Variação da idade na alta com a IG. Legenda: Extrema prematuridade: IG < 28 semanas ; Grandes prematuros: IG entre as 28 e as 32 semanas ; Prematuridade limiar: IG entre as 32 e as 35 semanas.

Todos os candidatos a profilaxia eram prematuros. Na Tabela 4.4 observa-se que 6,8% tinham também DBP, 14,4% CC e 2,1 % ambas as patologias. De acordo com as guidelines, todos estes casos eram potenciais candidatos para a administração de palivizumab, no entanto, apenas 9,6% das crianças foram alvo de profilaxia. Destas, a maioria (70%) das crianças com DBP e 19% das crianças com CC fizeram palivizumab. Nenhum doente prematuro sem outra co-morbilidade foi sujeito a profilaxia.

Em trinta e seis (24,7%) casos identificaram-se episódios de bronquiolite. Dos 10 casos de DBP, apenas um desenvolveu bronquiolite (não foi alvo de profilaxia) e não foi internado. A regressão logística mostrou que as crianças às quais foi administrado palivizumab apresentaram 79,7% menos risco de desenvolver bronquiolite que as restantes. Dos 24 casos de CC, três desenvolveram bronquiolite (um dos quais foi alvo de profilaxia), mas só um foi internado (não foi submetido à profilaxia).

Detectaram-se quatro casos de concomitância entre DBP e CC, dos quais três foram alvo de profilaxia e o outro desenvolveu bronquiolite e foi internado. O único caso de concomitância entre imunodeficiência e DBP foi alvo de profilaxia e não desenvolveu bronquiolite. Nos casos que apenas apresentavam prematuridade como factor indicador (75,3%) para profilaxia, mas tal não se realizou, ocorreram 31 episódios (28,9%) de bronquiolite. Não se registaram casos de doença neuromuscular ou hipertensão pulmonar primária.

Não se verificou significância estatística entre a administração de palivizumab e a presença de bronquiolite.

Em termos gerais, nos doentes sob profilaxia, não só ocorreu uma menor proporção relativa de episódios de bronquiolite como se viu na tabela 4.2, como não ocorreram reinternamentos por essa patologia. Ao contrário, nos doentes não sujeitos a profilaxia não só ocorreu uma maior taxa de bronquiolites (Tabela 4.2) como existiram no total 7 internamentos.

Tabela 4.4. Distribuição dos sub-grupos de indicação para eventual profilaxia e resultados.

	Candidatos n=146	Profilaxia	Bronquiolite n´=146	Internamento por bronquiolite n´=21	VSR conhecido
DBP*	10 (6,8%)	7 (70%)	1 (10%)	0	0
CC*	24 (16,4%)	4 (16,7%)	3 (12,5%)	1 (4,2%)	0
Prematuridade	107 (73,3%)	0	31 (28,9%)	5 (4,7%)	0
Concomitância CC e DBP	4 (2,7%)	3 (75%)	1 (25%)	1 (25%)	0
Concomitância DBP e imunodeficiência	1 (0,7%)	1 (100%)	0	0	0
TOTAL	146 (100%)	14 (9,6%)	36 (24,7%)	7 (4,8%)	0

* Indicação para imunoprofilaxia até aos 24 meses.

Legendas: DBP - Displasia broncopulmonar; CC - Cardiopatia congénita

No único caso de internamento por bronquiolite em que se obteve informação sobre a pesquisa de vírus nas secreções respiratórias por imunofluorescência directa, identificou-se um vírus parainfluenza.

Através da realização do questionário por via telefónica obtiveram-se vinte e uma respostas (58,3% da população total) sobre a idade cronológica da primeira bronquiolite. No entanto, todos os casos (n´ = 2) com crianças acima dos 2 anos foram retirados uma vez que este critério não se adequava à definição de bronquiolite. A maioria das crianças desenvolveu o seu primeiro episódio de bronquiolite antes dos 6 meses. A sua distribuição encontra-se representada na Figura 4.6.

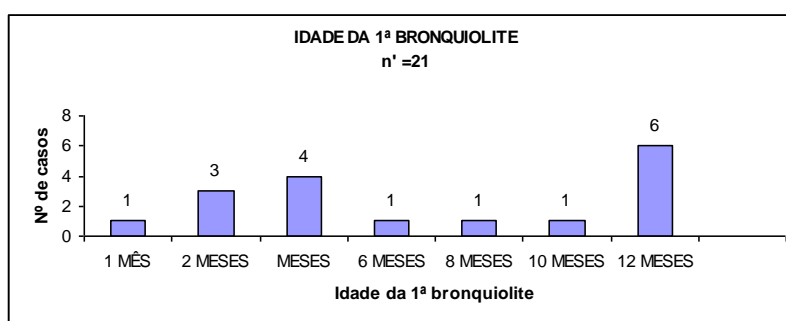


Figura 4.6. Distribuição da idade do primeiro episódio de bronquiolite.

Também no questionário por via telefónica obtiveram-se vinte e uma respostas (58,3%) positivas sobre a existência de internamentos por bronquiolite e a sua distribuição encontra-se representada na Figura 4.7. Dois dos casos de internamento ocorreram no Hospital de D^a. Estefânia, os restantes ocorreram em outros hospitais:

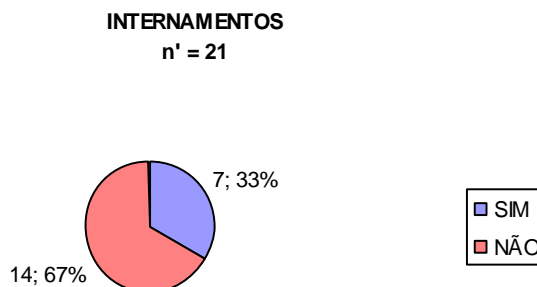


Figura 4.7. Distribuição da existência de internamentos.

Na figura seguinte encontra-se representada a incidência da bronquiolite por idade gestacional:

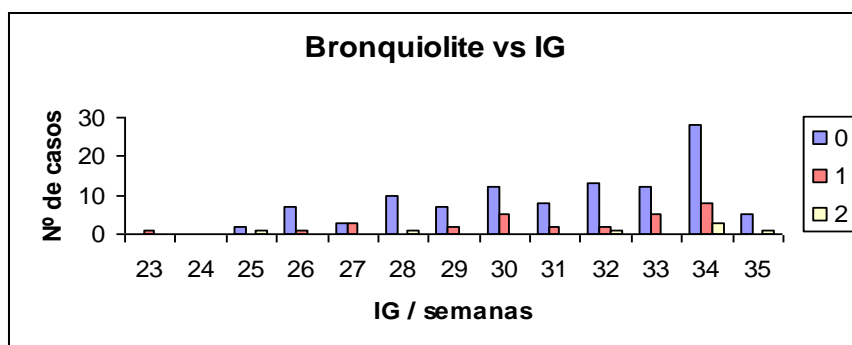


Figura 4.8. Variação dos casos com bronquiolite com idade gestacional. Legenda: 0 - Ausência de bronquiolite; 1 - Presença de bronquiolite sem internamento; 2 - Presença de bronquiolite e internamento.

Verificou-se (teste de Mann-Whitney) não existir relação linear entre a idade gestacional e o posterior desenvolvimento de bronquiolite.

4.1.2. Outros factores de risco

A distribuição da prevalência de eczema encontra-se na Figura 4.9, onde se verificou que a maioria das crianças (98%) não desenvolveu esta patologia durante o período em análise:

ECZEMA

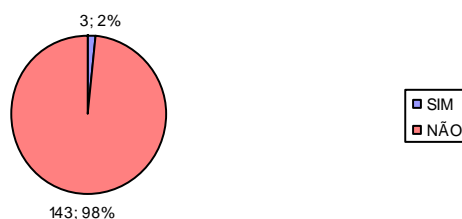


Figura 4.9. Distribuição da prevalência de eczema.

A distribuição da prevalência de alergia nas crianças encontra-se na Figura 4.10. Observou-se que 12% da população estudada era alérgica.

ALERGIA

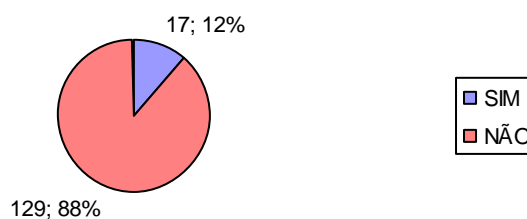


Figura 4.10. Distribuição da prevalência de alergia.

A distribuição de história de atopia e /ou asma na família nas crianças encontra-se na Figura 4.11. Neste gráfico verificou-se que 77% dos familiares das crianças não possuía historial de alergia.

FAMILIARES

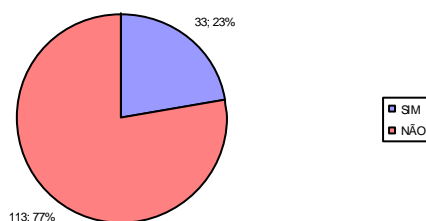


Figura 4.11. Distribuição da prevalência de história de atopia e/ou asma na família.

A tabela seguinte revela a distribuição dos subgrupos com mais de um factor de risco para hiperreactividade brônquica. Nenhum dos casos fora alvo de profilaxia.

Tabela 4.5. Distribuição dos subgrupos com factores de risco para hiperreactividade brônquica.

> 1 factor de risco para hiperreactividade	Nº de casos	Profilaxia	Bronquiolite
Eczema e alergia	2	0	2
Eczema e história familiar +	1	0	0
Alergia e história familiar +	4	0	1

A distribuição da frequência de creche nestas crianças encontra-se na Figura 4.12. 78% dos casos frequentava a creche (apesar de possuírem idades de início muito variáveis).

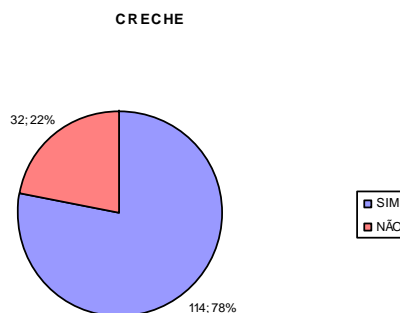


Figura 4.12. Distribuição da frequência das crianças na creche.

A Tabela 4.6 descreve a distribuição dos casos que frequentaram ou não a creche e que realizaram ou não profilaxia com palivizumab, os diagnósticos de bronquiolite e o internamento posterior. Quarenta e uma crianças (28,9%) frequentaram a creche com menos de um ano de idade, duas foram alvo de profilaxia, havendo 18 casos de bronquiolite dos quais quatro foram internados.

Tabela 4.6. Distribuição dos casos que frequentaram creche.

	Creche com menos de 1 ano	Profilaxia	Bronquiolite	Internamento por bronquiolite
Sim	41	2	18	4
Não	101	12	18	17

Através da realização dos inquéritos também se obteve a frequência de fumadores que se encontra representada na Figura 4.13. 45% das crianças conviveu com fumadores.

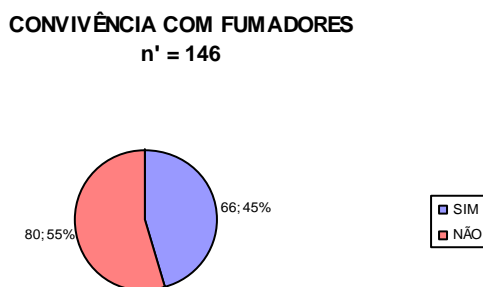


Figura 4.13. Frequência da convivência com fumadores.

Na Figura 4.14 demonstra-se a frequência de cada um dos factores de risco:

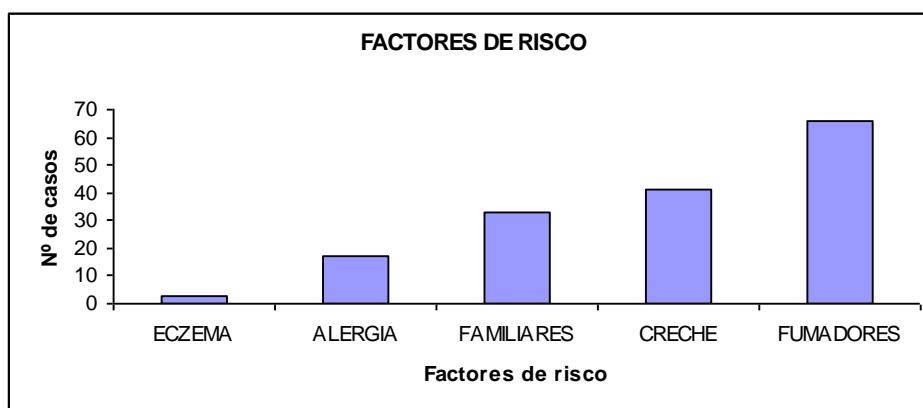


Figura 4.14. Frequência de diversos factores de risco.

Constatou-se que, nesta amostra, não existiu relação estatisticamente significativa entre nenhum dos outros factores de risco classicamente identificados para a ocorrência de bronquiolite, quer tenha sido administrado palivizumab ou não.

4.2. Centro Hospitalar Cova da Beira

No caso do CHCB o inquérito apenas foi realizado a quinze crianças, as únicas alvo de profilaxia. A tabela 4.7 mostra a distribuição desses casos.

Tabela 4.7. CHCB - Distribuição dos vários casos ao longo dos anos

Anos	Casos seleccionados (n)	Administrado palizivumab (n´)
2006	0	0
2007	5	5 (100%)
2008	10	10 (100%)
TOTAL	15	15

Em alguns processos clínicos não estavam registados todos os dados solicitados pela grelha de investigação.

4.2.1. Caracterização da amostra

O género das crianças consta na Figura 4.15. Verificou-se que existiu uma prevalência de crianças do sexo feminino (67%).

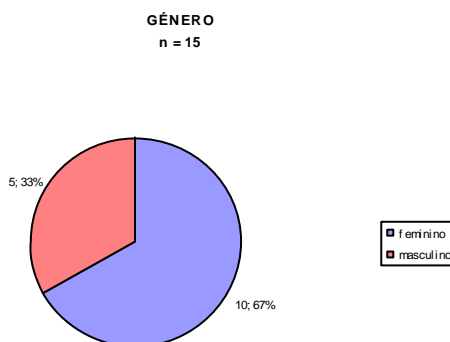


Figura 4.15. CHCB - Distribuição por género.

A idade gestacional (IG) estava registada em 10 (66,7%) dos processos e a sua distribuição consta na Figura 4.16. A mediana foi de 31 semanas, com mínimo 27 e máximo 34 semanas.

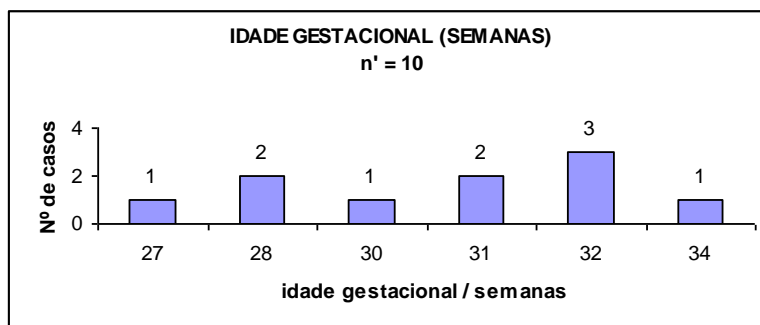


Figura 4.16. CHCB - Distribuição da Idade gestacional.

Todas estas crianças foram internadas após o nascimento e na Figura 4.17 regista-se a distribuição dos 6 (40%) casos com idades registadas no momento da alta hospitalar. Verificou-se que grande parte dos casos teve alta dentro do primeiro mês de vida, o que lhes conferia um maior grau de recomendação para a administração de palivizumab de acordo com as guidelines.

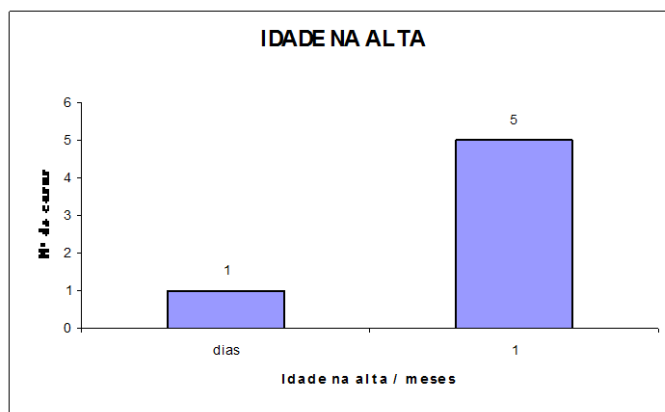


Figura 4.17. CHCB - Distribuição da idade na alta.

Seis (40%) processos tinham registado o mês da alta, cuja distribuição consta da Figura 4.18 e tabela 4.8. Três (20%) crianças tiveram alta em plena época de VSR.

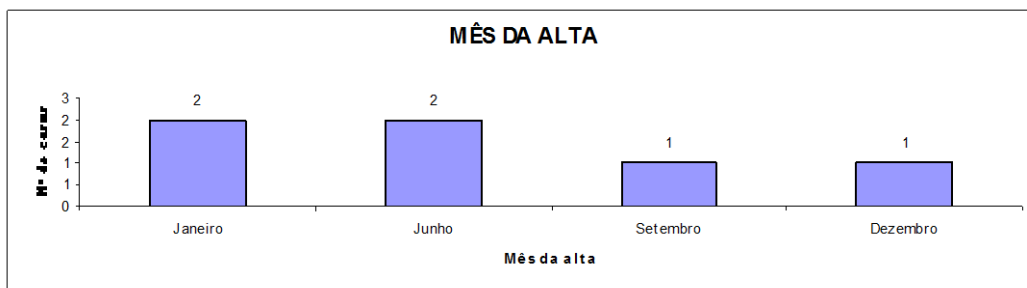


Figura 4.18. CHCB - Distribuição do mês da alta.

Tabela 4.8. Distribuição da data da alta das crianças.

	Nº de candidatos	Profilaxia	Bronquiolite	Internamento
Alta fora da época de VSR	3	3	0	0
Alta durante a época de VSR	3	3	1	0

A tabela 4.9 apresenta a distribuição dos casos por sub-grupo de indicação para eventual profilaxia com palivizumab, a sua realização, os diagnósticos de bronquiolite e os reinternamentos. Observou-se que todos os candidatos eram prematuros, sendo que 46,7% possuíam CC e 6,7% possuíam hipertensão

pulmonar. De acordo com as guidelines todos estes casos eram potenciais candidatos a profilaxia e todos a realizaram. Entre os 7 casos de CC, dois desenvolveram bronquiolite (um dos quais foi alvo de profilaxia) e um foi internado. O único caso de hipertensão pulmonar foi alvo de profilaxia e desenvolveu bronquiolite. Para os casos cujo único factor de selecção para profilaxia era a prematuridade (46,7%), dois desenvolveram bronquiolite e um foi internado.

Tabela 4.9. Distribuição dos sub-grupos de indicação para eventual profilaxia.

	Candidatos n=146	Profilaxia	Bronquiolite n' =146	Internamento por bronquiolite n' =21	VSR conhecido
DBP*	0	0	0	0	0
CC*	7 (46,7)	7(100%)	2 (28,6%)	1 (50%)	1 (100%)
Hipertensão pulmonar	1 (6,7%)	1 (100%)	1 (100%)	0	1 (100%)
Prematuridade	7 (46,7%)	7 (100%)	2 (28,6%)	1 (50%)	0
TOTAL	15 (100%)	15 (100%)	5 (33,3%)	2 (13,3%)	2 (13,3%)

* Indicação para imunoprofilaxia até aos 24 meses.

Legendas: CHCB - DBP - displasia broncopulmonar; CC - cardiopatia congénita

Não se registaram casos de doença neuromuscular nem de displasia broncopulmonar.

Em cinco (33,3%) casos identificaram-se episódios de bronquiolite, tendo sido todos diagnosticados no CHCB (estando assim patentes no processo dos doentes). Observa-se que a maioria apresentou mais do que um episódio de bronquiolite. Em quatro casos havia informação sobre pesquisa de vírus nas secreções respiratórias por imunofluorescência directa com dois VSR, um metapneumovírus e um bocavírus.

Através da realização do questionário por via telefónica obtiveram-se cinco respostas (33,3%) sobre a idade cronológica da primeira bronquiolite. Os casos de bronquiolite diagnosticados em crianças acima dos 2 anos foram excluídos por este critério não se adequar à definição de caso. A maioria das crianças desenvolveu o seu primeiro episódio de bronquiolite antes dos 6 meses. A sua distribuição encontra-se representada na Figura 4.19:

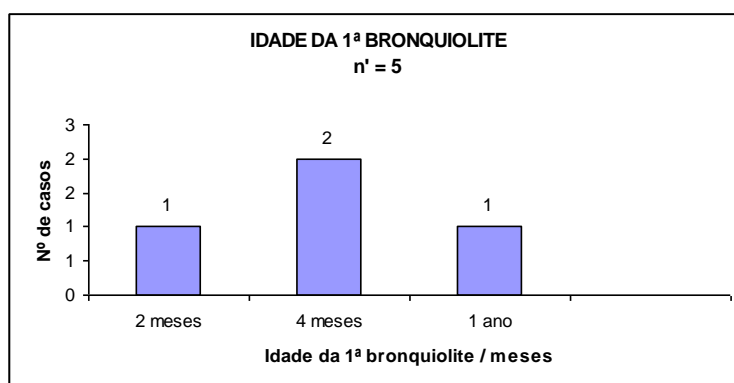


Figura 4.19. CHCB - Distribuição da idade da primeira bronquiolite.

Ocorreram dois internamentos.

4.2.2. Outros factores de risco

Verificou-se a existência de um eczema, quatro casos com história familiar positiva para atopia e a convivência de oito crianças com fumadores. Apesar de existirem 10 crianças a frequentar creche apenas uma a iniciou com menos de 12 meses.

5. Discussão

No triénio 2006-2008 nasceram na maternidade do Hospital de Dona Estefânia (HDE) 6.312 crianças com uma taxa de prematuridade de cerca de 10%. Neste estudo apenas 2,3% obedeciam aos critérios de selecção para a administração do palivizumab de acordo com as guidelines de referência.

No Centro Hospitalar Cova da Beira (CHCB), o estudo envolveu apenas as quinze crianças que, no mesmo período, foram sujeitas a profilaxia com este medicamento. Isso deveu-se principalmente ao facto da potencial amostra não ser tão significativa como a do HDE, passando este 2º universo de casos a propiciar uma amostra para comparação de alguns parâmetros do estudo no universo maior.

Em alguns processos clínicos de ambos os hospitais não estavam registados todos os dados solicitados pela grelha de investigação. Este facto é comum a muitas análises do tipo retrospectivo, uma vez que os respectivos registos nos processos obedecem primariamente à lógica da prática clínica e não aos objectivos da investigação. No entanto, essas situações foram minoritárias e não parecem terem influenciado os resultados a que se chegou.

No HDE, a apenas 9,6% dos potenciais candidatos foi administrada a profilaxia. Tal facto deveu-se à opção do hospital em utilizar critérios progressivamente mais apertados na inclusão de doentes no programa e de muitos doentes passarem a ser seguidos em instituições de saúde da área de residência que não usavam o medicamento. Esta é uma prática comum em muitos hospitais e no SNS alguns hospitais de Apoio Perinatal Diferenciado não usam o medicamento. O CHCB tinha uma política mais liberal no cumprimento das guidelines e envolveu 15 doentes na profilaxia, mais um que o hospital central materno-infantil que serviu de base a este trabalho.

Em ambos os hospitais existiu uma prevalência de crianças do sexo feminino (67%). Tal não está de acordo com outros estudos em que se observou um predomínio no sexo masculino na razão masculino:feminino de 1,5:1^{6,55}. Não se encontrou uma explicação cabal para este facto, registando-o apenas como um dado observacional.

A taxa de crianças nascidas prematuramente que sobrevivem e têm alta dos hospitais tem sido cada vez maior²⁸ o que aumenta o contingente de lactentes com maior vulnerabilidade para os riscos das infecções adquiridas, nomeadamente a bronquiolite.

Verificou-se que, na população estudada, existiu maior percentagem de doentes com bronquiolite quando a alta ocorreu durante a época de VSR (29,7% contra 20% mas sem significância estatística), mas, principalmente, a taxa de re-internamentos por bronquiolite em cada um dos grupos foi muito mais elevada (80% contra 1%) quando os doentes tinham tido alta durante a época de maior risco da infecção. O facto da maioria destas crianças ter tido alta em plena época de VSR, conferiu-lhes, como previsível, e esse dado pôde ser estatisticamente validado, um risco potencial de 66,3 % maior para a infecção pelo vírus e, por inerência, as suas consequências, nomeadamente os reinternamentos.

Os dados do estudo sugerem fortemente que a profilaxia esteve associada a uma menor taxa de internamentos, o que parece mais relevante se se considerar que os critérios restritos de administração no HDE seleccionaram para profilaxia os doentes com co-morbilidades graves e de maior risco para as complicações da infecção. Estes dados tendem a confirmar a eficácia da utilização do medicamento na sua maior indicação, a redução dos reinternamentos por bronquiolite a VSR. O facto de em apenas um caso de internamento ter sido pedido e identificado o agente viral nas secreções (e nesse caso um vírus do tipo parainfluenza), reproduzindo os problemas já citados para os estudos retrospectivos, não permite a confirmação cabal da tendência referida. No entanto, conhecendo-se que a grande maioria das bronquiolites são provocadas pelo VSR, em particular na sua época epidémica, que a maioria das crianças foi largamente exposta na comunidade (incluindo creches) após terem tido alta em plena época epidémica, faz supor com razoável acuidade que a redução dos índices de complicações tenham relação com a prática da profilaxia. Outro elemento que contribui para a prudência na análise dos resultados é o facto de não ter sido possível obter significância estatística em muitos dos dados obtidos, o que pode também dever-se ao facto de grande parte das variáveis não possuir mais que 5 elementos por célula das tabelas de contingência.

Em termos gerais, nos doentes sob profilaxia, não só ocorreu uma menor proporção relativa de episódios de bronquiolite, como não ocorreram reinternamentos por essa patologia. Ao contrário, nos doentes não sujeitos a profilaxia não só ocorreu uma maior taxa de bronquiolites, como de internamentos. De facto, a taxa global de doentes com bronquiolite foi de 24,6%, mas 26,5% das crianças a que não foi administrado palizivumab desenvolveram bronquiolite contra apenas 7,1% das sujeitas a essa profilaxia. Esse facto foi também evidente entre os grupos com co-morbilidades. Assim, no HDE, entre os 10 casos de DBP apenas um desenvolveu bronquiolite (não foi alvo de profilaxia), mas não foi internado. Dos 24 casos de CC, três desenvolveram bronquiolite (um dos quais foi alvo de profilaxia), mas só um foi internado. Existiram quatro casos de concomitância entre DBP e CC, dos quais três foram alvo de profilaxia e o outro desenvolveu bronquiolite e foi alvo de internamento, o que seria de esperar, uma vez que neste caso convergem dois factores com elevada taxa de risco para bronquiolite e suas complicações. Quer na generalidade dos casos quer nos subgrupos com co-morbilidades, a existência de bronquiolite em doentes sob profilaxia poderia ter sido provocada por outro agente diferente do VSR, no entanto, a informação disponível não permite retirar ilações seguras. Nos casos que apenas tinham a prematuridade como factor indicador (73,3%) para profilaxia, isto é, sem factores de co-morbilidade presentes, e que não fizeram profilaxia, a taxa de infecção foi de 28,9%, um pouco acima da média geral e a taxa de internamento próxima da média geral. Uma vez que a ausência de co-morbilidades graves (DBP e CC) deveria propiciar menor vulnerabilidade a essas crianças, parece que a profilaxia nos subgrupos de maior risco, pelo menos lhes conferiu uma capacidade protectora que os aproximou (e mesmo reduziu) aos índices de morbilidade das crianças apenas com prematuridade.

No caso do CHCB, 46,7% das 15 crianças tinham CC e uma outra hipertensão pulmonar não se sabendo se associada a DBP ou não. De acordo com as guidelines todos estes casos foram sujeitos a profilaxia. Dos 7 casos de CC, dois desenvolveram bronquiolite (um dos quais foi alvo de profilaxia) e um foi internado. O caso de hipertensão pulmonar foi alvo de profilaxia e desenvolveu bronquiolite. Para os casos que apenas possuem a prematuridade como factor indicador para profilaxia (46,7%), dois desenvolveram bronquiolite e um foi internado.

Ao contrário da intenção inicial do estudo, veio a verificar-se que as características das populações dos dois hospitais apresentavam diferenças relevantes e, para além da comparação das estratégias quanto à profilaxia, não foi possível estabelecer subgrupos homogêneos em que se pudessem comparar os parâmetros em estudo sobre a efectividade do palizivumab.

A imprecisão dos dados clínicos e radiológicos em definir a etiologia das infecções das vias respiratórias inferiores nesta faixa etária pode contribuir para terapêuticas não adequadas. Põe exemplo, alguns estudos sugerem que o conhecimento dos resultados da pesquisa viral pode ajudar na decisão ou não de introduzir a antibioterapia^{1,29,30}, daí a importância da pesquisa do agente etiológico. No único caso no HDE identificou-se o vírus parainfluenza, enquanto que no CHCB, em que todas as crianças fizeram profilaxia, identificaram-se dois VSR, um metapneumovírus e um bocavírus. Uma vez que não foi feita pesquisa sistemática, para além se confirmar que a profilaxia específica não evita a infecção, a metodologia e a dimensão da amostra não permite garantir que estes números estão em verdadeiro conflito com as expectativas devendo, no entanto, ser registados como facto observacional.

Os restantes vírus respiratórios não-VSR que foram identificados na amostra, existiam num pequeno número de crianças que se admite não corresponder a uma amostra representativa^{8-13,18-20}. Por outro lado, o período de tempo considerado no estudo pode ter condicionado a frequência da detecção dos diversos vírus, uma vez que estes apresentam picos de incidência diferentes¹⁴.

Poderia admitir-se que as crianças com menor idade gestacional possuíssem uma maior prevalência de bronquiolite, uma vez que possuem uma menor maturidade respiratória¹²⁵. Tal é a base das guidelines de referência. No entanto, sabe-se que a bronquiolite é causada por um agente externo e, por isso, é necessário o contacto infectante. Daí que se considere que um risco de bronquiolite não deriva apenas um factor interno. De facto, verificou-se que o valor da idade gestacional é independente da prevalência posterior de bronquiolite e esse facto pôde ser validado estatisticamente.

No HDE apenas uma das crianças que foram vacinadas com palizivumab desenvolveu bronquiolite, no entanto, no CHCB 5 crianças estavam nesta situação.

Dos outros factores de risco estudados no HDE, verificou-se que a presença de fumadores no agregado familiar, a frequência na creche seguida da história de atopia e/ou asma familiar eram os mais prevalentes na população numa proporção de 78% e 23%, respectivamente. Existiram 7 casos em que mais do que um factor de risco para hiperreactividade brônquica estava patente, no entanto nenhum

deles foi alvo de profilaxia e três (42,8%) dessas crianças desenvolveu bronquiolite. Verificou-se não existir relação com significância estatística entre nenhum dos outros factores de risco, a administração de palivizumab e a presença de bronquiolite. Apesar de se esperar uma relação directa entre elas, uma vez que esses factores de risco são indicadores para a administração de palivizumab, tal não se verificou, o que pode estar apenas dependente da exiguidade da amostra.

5.1. Limitações do estudo

Este estudo teve naturais limitações, algumas das quais foram:

- A informação necessária de cada criança foi difícil de obter, uma vez que, embora todos os casos tivessem tido internamento na Unidade de Neonatologia, após a alta, alguns foram acompanhados nos seus hospitais de residência e/ ou centros de saúde. Sendo assim, muita da informação obtida resumiu-se àquela que foi transmitida através da entrevista telefónica;
- O tipo de retrospectivo tem em si limitações como fonte de informação que não puderam ser ultrapassadas.
- Não foi possível obter grupos homogéneos de nos dois hospitais que pudessem ser comparáveis.
- O tamanho limitado da amostra, o que pode ter condicionado a representatividade dos resultados obtidos;
- O nosso estudo não avaliou a efectividade ou co-efectividade de outras medidas de controlo da transmissão do VSR, tais como lavagem das mãos dos cuidadores ou outras medidas de barreira.
- O facto da hipoxémia não estar devidamente definida nos critérios da SPP, o que torna difícil de saber que condições são consideradas como patologia de referência para a administração do fármaco;
- A bronquiolite, a pieira transitória e a asma do lactente podem ter características clínicas similares especialmente em crianças com mais de 12 meses, o que torna por vezes difícil o seu diagnóstico diferencial⁶⁶. Este facto poderia ter dificultado a validação dos dados, nomeadamente na informação obtida em entrevista telefónica aos pais ou tutores.

6. Conclusão e perspectivas futuras

Precaução é a palavra apropriada quando se fala em pesquisa de medicamentos pediátricos. Se, por um lado, existe a necessidade de desenvolvimento de novas medicações (a medicina avança com novos tratamentos e fármacos), por outro, ainda é alvo de muita controvérsia a melhor forma de proteger eticamente as crianças dos possíveis danos.

Trata-se de um conflito ético em que se chocam a necessidade de desenvolvimento de novas medicações, porque a medicina não pode avançar sem a terapêutica, e a defesa de um ser vulnerável. O palivizumab é um anticorpo monoclonal de custo bastante elevado, alguns efeitos adversos e poucos estudos de efectividade. Neste momento, não está totalmente provado até que ponto as crianças às quais são administradas este fármaco não desenvolverão bronquiolite e até que ponto esta medida não possui alternativas com uma efectividade e relação benefício risco semelhantes mas custos bastante inferiores, como por exemplo, a lavagem das mãos e a esterilização, apesar de já existirem estudos nesse sentido.

Mesmo com as limitações apontadas, o nosso estudo aponta para uma acção importante do palivizumab na melhoria da morbidade e da taxa de reinternamento em crianças prematuras, em especial, as que apresentavam co-morbilidades potencialmente graves como a BDP, CC ou ambas.

Tendo em conta a realidade nacional sobre este tipo de informação, parece-nos, com os meios disponíveis, muito difícil às autoridades relacionadas com a política do medicamento tomar decisões fundamentadas sobre esta profilaxia de, repetimos, elevado custo.

De forma a obter melhor informação sobre a efectividade do fármaco, e inevitavelmente a sua relação de custo eficácia no nosso meio, seria necessário a realização de estudos prospectivos, multicêntricos e de duração suficiente para se poder optar quer pela não utilização do medicamento (como fazem alguns centros) quer pela sua utilização e a que nível de risco dos potenciais beneficiários.

7. Bibliografia

1. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Diagnosis and Management of Bronchiolitis: clinical practice guideline. *Pediatrics* 2006 Oct; 118:1774-93.
2. ORIENTAÇÕES TÉCNICAS DA DIRECÇÃO GERAL DE SAÚDE. Urgências no ambulatório em idade pediátrica. *DGS* 2005; 14(2):15-20; 37-42.
3. SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). Bronchiolitis in children. A national guideline. 2006 Nov. Available from: URL:<http://www.SIGN.AC:UK> [Online].
4. WORRAL G. Bronchiolitis. *Canadian Family Physician* 2008 May; 54:742-3.
5. CALOGERO CMD, SLY PD. Acute Viral Bronchiolitis: To treat or not to treat - that is the question. *J Pediatrics* 2007; 151;235-7.
6. BLACK CP. Systematic Review of the Biology and Medical Management of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Respiratory Care* 2003 Mar; 48(3): 209-33.
7. TOLAN RW. Rhinovirus Infection. *Emedicine* 2009. Available from URL: <http://emedicine.medscape.com>
8. JARTTI T, LEHTINEN P, VOURINEN T, OSTERBACK R, VAN DER HOOGEN B et al. Respiratory Picornavirus and Respiratory Syncytial Virus as causative agents of acute expiratory wheezing in children. *Emerging Infectious Diseases* 2004; 10(6): 1095-100.
9. ANDREOLETTI L, LESAY M, DESCHILDRE A, LAMBERT V, DEWILDE A, WATTRE P. Differential detection of rhinoviruses and enteroviruses RNA sequences associated with classical immunofluorescence assay detection of respiratory virus antigens in nasopharyngeal swabs from infants with bronchiolitis. *J Med Virol* 2000; 61:341-6.
10. KUSEL MMH, KLERK NH, HOLT PG, KEBADZE T, JOHNSTON SL, SLY PD. Role of respiratory viruses in acute upper and lower respiratory tract illness in the first year of life a birth cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:680-6.
11. BOUSCAMBERT-DUCHAMP M, LINA B, TROMPETTE A, MORET H, MOTTE J, ANDRÉOLETTI L. Detection of human metapneumovirus RNA sequences in nasopharyngeal aspirates of young French children with acute bronchiolitis by real-time reverse transcriptase PCR and phylogenetic analysis. *J Clin Microbiol* 2005 Mar; 43(3):1411-4.
12. KAHN JS. Epidemiology of Human Metapneumovirus. *Clinical Microbiology Reviews* 2006 Jul; 19(3): 546-57.
13. BASTIEN N, WARD D, VAN CAESELEE P, BRANDT K, LEE SHS, MCNABB G, KLISKO B et al. Human Metapneumovirus Infection in the Canadian Population. *J Clin Microbiol* 2003 Oct; 41(10): 4642-46.
14. WILLIAMS JV, HARRIS PA, TOLLEFSON SJ, HALBURNT-RUSH LL, PINGSTERHAUS JM, EDWARDS KM *et al.* Human Metapneumovirus and lower respiratory tract disease in otherwise healthy infants and children. *N Engl J Med.* 2004 Jan 29; 350(5): 443-450.

15. GARCÍA-GARCÍA ML, REY CC, SÁNCHEZ FP, ALVAREZ MCV, GONZÁLEZ AV, PÉREZ-BREÑA P, FLECHA IC. Human bocavirus infections in Spanish 0-14 year-old: clinical and epidemiological characteristics of an emerging respiratory virus. *An Pediatr (Barc)*. 2007 Sep; 67(3): 212-9.
16. BASTIEN N, CHUI N, ROBINSON JL, LEE BE, DUST K, HART L, LI Y. Detection of human bocavirus in Canadian children in a 1-year-study. *J Clin Microbiol* 2007 Feb; 45(2): 610-3.
17. SCHILGEN O, MULLER A, ALLANDER T, MACKAY IM, VOLZ S, KUPFER B, SIMON A. Human Bocavirus: Passenger or Pathogen in Acute Respiratory Tract Infections? *Clinical Microbiology Reviews* 2008 Apr; 21(2): 291-304.
18. REY CC, GARCÍA MLG, FLECHAL C, VALLE MFa, JIMENÉZ MC, BREÑA PP. Infecciones por virus de la gripe en menores de dos años. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63(1): 22-8.
19. REINA J, BALLESTEROS F, MESQUIDA X, GALMES M, FERRES F, GOPEGGUI ER. Bronquiolites causadas por el virus influenza tipo A. Una enfermedad infecciosa emergente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001;19:467-70.
20. YANG TY, LU CY, KAO CL, CHEN RT, HO YH. Clinical manifestations of parainfluenza infection in children. *J Microbiol Immunol Infect* 2003; 36: 270-74.
21. ROCHOLL C, GERBER K, DALY J, PAVIA AT, BYINGTON CL. *Pediatrics* 2004; 113(1):51-56.
22. PICHLER MN, REICHENBACH J, Schmidt H, HERRMAN G, ZIELEN S. Severe adenovirus bronchiolitis in children. *Acta Pediatr* 2000; 89: 1387-89.
23. MARGUET C, LUBRANO M, GUEDIN M, LE ROUX P, DESCHILDRE A, et al. (2009) In Very Young Infants Severity of Acute Bronchiolitis Depends On Carried Viruses. *PLoS ONE* 4(2): 1-6.
24. KRILOV, Leonard R, Respiratory syncytial virus disease: update on treatment and prevention; *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 9(1), 27: 32 (2011).
25. JOHNSON EJ, GONZALES RA, OLSON SJ, WRIGHT PF, GRAHAM BS. The histopathology of fatal untreated human respiratory syncytial virus infection. *Modern Pathology* 2007; 20:108-19.
26. AHERNE W, BIRD T, COURT SDM, GARDNER PS, MCQUILIN J. Pathological changes in virus infections of the lower respiratory tract in children. *J Clin Path* 1970; 23: 7-18.
27. ARCHER, N.D., Guidelines for the management of bronchiolitis in children; NHS; 2009.
28. GUINEA AL, FLORES JC, SOBRINO MAM, DOCIO BE, CABRERA TC et al. Bronquiolite grave. Epidemiología y evolución de 284 pacientes. *An Pediatr* 2007; 67(2): 116-22.
29. BORDLEY WC, VISWANATHAN M, KING VJ, SUTTON SF, JACKMAN AM, STRELING L *et al.* Diagnosis and testing in bronchiolitis. A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158:119-26.
30. CHRISTAKIS DA, COWAN CA, GARRISON MM, MOLTENI R, MARCUSE E, ZERR DM. Variation in inpatient diagnostic testing and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2005 Apr; 115(4):878-84.
31. KRILOV LR. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection. *Emedicine* 2006. Available from URL: <http://emedicine.medscape.com>
32. HARRIS JA, HUSKINS WC, LANGLEY JM, SIEGEL JD; Health care epidemiology perspective on the October 2006 recommendations of the Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Pediatric Special Interest Group of the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Pediatrics* 2007 Oct; 120(4):890-2.

33. MORRIS JA, BLANT RE Jr, SAVAGE RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc. Soc. Exp. Bio. Med.* 92, 544-550 (1956).
34. CHANOCK R, FINBERG L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am. J. Hyg.* 66, 291-300 (1957).
- 35 COLLINS PL, CHANOCK RM, MURPHY BR. Respiratory syncytial virus. In: *Field's Virology*. Knipe DM, Howley PM *et al.* (Eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA, 1443-1485 (2001).
- 36 HALL CB, WALSH EE, SCHNABEL KC *et al.* Occurrence of groups A and B of respiratory syncytial virus over 15 years: associated epidemiologic and clinical characteristics in hospitalized and ambulatory children. *J. Infect. Dis.* 162, 1283-1290 (1990).
37. LUISI *et al.* *Role of chest physiotherapy in acute viral bronchiolitis*. *Scientia Medica*, Porto Alegre, v. 18, n. 1, p. 39-44, jan./mar. 2008
38. <http://misodor.com/BRONQUIOLITE%20AGUDA.php>; Accessed in: February 11, 2011.
39. HALL CB, DOUGLAS Jr RG. Modes of transmission of respiratory syncytial virus. *J Paediatr* 1981; 99:100.
40. HALL CB, DOUGLAS Jr RG, SCHNABEL KC, Geiman JM. Infectivity of respiratory syncytial virus by various routes of inoculation. *Infect Immun* 1981; 33:779.
41. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Scientific_Discussion/human/000257/WC500056731.pdf . Accessed in: October 2, 2011.
42. HALL CB, DOUGLAS Jr RG, GEIMAN JM. Quantitative shedding patterns of respiratory syncytial virus in infants. *J Infect Dis* 1975; 132:151.
43. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus in high risk infants. *Paediatrics* 1998; 102:531 e 537.
44. NAIR H, NOKES DJ, GESSNER BD, DHERANI M, MADHI SA, SINGLETON RJ, *et al.* Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* May 2010; 375 (9725):1545-55.
45. WELLIVER Sr RC, CHECCIA PA, BAUMAN JH, FERNANDES AW, MAHADEVIA PJ, HALL CB. Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin* Sep 2010; 26(9):2175-81.
46. THORBURN K. Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *ArchDis Child* Feb 2009; 94(2):99-103.
47. LANGSTON C, KIDA K, REED M, THURLBECK WM. Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:607-613.
48. SOCIEDADE PORTUGUESA DE PEDIATRIA. Recomendações para a prevenção da infecção por vírus sincicial respiratório (VSR). *Acta Pediátrica Portuguesa* 0873-9781/07/38-4/169, 2007.
49. PAES Bosco, MANZONI Paolo. Special populations: Do we need evidence from randomized controlled trials to support the need for respiratory syncytial virus prophylaxis?. *Early Human Development*, 2011.

50. NAFSTAD P, JAAJJOLA JJK, HAGEN JA, BOTTEN G, JONGERUD J. Breastfeeding, maternal smoking and lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 1996; 9:2623-29.
51. PANITCH HB. Respiratory syncytial virus bronchiolitis: supportive care and therapies designed to overcome airway obstruction. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2003; 22:S83-8.
52. WOHL ME, CHERNICK VC. Treatment of acute bronchiolitis. *New England Journal of Medicine* 2003; 349:82-3.
53. MEISSNER HC. Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease. *Pediatrics* 2001 Oct; 108(4): 1000-3.
54. Bronchiolitis Guideline Team, Cincinnati Children`s Hospital Medical Center: Evidence based clinical practice guideline for medical management of bronchiolitis in infants 1 year of age or less presenting with a first time episode. Guideline 1, 2005 Aug 15; 1-13.
55. RODRIGUES F, ALVES MC, LEMOS L. Bronquiolites em unidade de internamento de curta duração: a orientação terapêutica na prática clínica. *Acta Pediatr Port* 2007; 38(5):183-6.
56. SCHROEDER AR, MARMOR AK, PANTELL R, NEWMAN TB. Impact of pulse oximetry and oxygen therapy on length of stay in bronchiolitis hospitalizations. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004 Jun; 158: 527-30.
57. ZHANG L, MENDONZA-SASSI RA, WAINWRIGHT C, KLASSEN TP. Nebulized hypertonic saline solution for acute bronchiolitis in infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006458. DOI:10.1002/14651858.CD006458.pub2.
58. GADOMSKI AM, BHASALE AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 3, CD001266, 2009.
59. FLORES G, HORWITZ RI. Efficacy of b2 agonists in bronchiolitis: a reappraisal and metaanalysis. *Pediatrics* 100, 233-239, 1997.
60. PATEL H, GOUIN S, PLATT RW. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of oral albuterol in infants with mild-to-moderate acute viral bronchiolitis. *J. Pediatr.* 142, 509-514, 2003.
61. SCHUH S, CANNY G, REISMANN JJ *et al.* Nebulized albuterol in acute bronchiolitis. *J. Pediatr.* 117, 633-637, 1990.
62. GADOMSKI AM, LICHENSTEIN R, HORTON L *et al.* Efficacy of albuterol in the management of bronchiolitis. *Pediatrics* 93,907-912, 1994.
63. Subcommittee on diagnosis and management of bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 118, 1774-1793, 2006.
64. HARTLING L, WIEBE N, RUSSELL KF, PATEL H, KLASSEN TP. Epinephrine for bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD003123. DOI: 10.1002/14651858.CD003123.pub2.
65. GADOMSKI AM, BHASALE AL. Bronchodilators for bronchiolitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD001266. DOI: 10.1002/14651858.CD001266.pub2.
66. FITZGERALD DA, KILHAM HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based management. *MJA* 2004;180: 399-404.
67. MEISSNER HC. Uncertainty in the management of viral lower respiratory tract disease. *Pediatrics* 2001 Oct; 108(4):1000-3.

68. LEBEL MH, GAUTHIER M, LACROIX J, ROUSSEAU E, BUIHIEU M. Respiratory failure and mechanical ventilation in severe bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1989; 64:1431-37.
69. AL-BALKHI A, KLONIN H, MARINAKI K, SOUTHAL DP, THOMAS DA, JONES P. Review of treatment of bronchiolitis related apnoea in two centres. *Arch Dis Child* 2005; 90:288-91.
70. PERROTA C, ORTIZ Z, ROQUÉ I, FIGULS M. Chest physiotherapy for acute bronchiolitis in paediatric patients between 0 and 24 months old. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD004873. DOI:10.1002/14651858.CD004873.pub3.
71. SPURLING GKP, FONSEKA K, DOUST J, DEL MAR C. Antibiotics for bronchiolitis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD005189. DOI: 10.1002/14651858.CD005189.pub2.
72. SHAZBERG G, REVER-VILK S, SHOSEVOY D, BEN-AMI A, KLAR A, HURVITZ H. The clinical course of bronchiolitis associated with acute otitis media. *Arch Dis Child* 2000; 83:317-19.
73. HEIKKINEN T, THINT M, CHONMAITRE T. prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media. *New England Journal of Medicine* 1999 Jan; 304(4):260-64.
74. VENTRE K, HAROON M, DAVIDSON C. Surfactant therapy for bronchiolitis in critically ill infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005150. DOI: 10.1002/14651858.CD005150.pub2.
75. VENTRE K, RANDOLPH A. Ribavirin for respiratory syncytial virus infection of the lower respiratory tract in infants and young children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD000181. DOI:10.1002/14651858.CD000181.pub3.
76. No authors listed. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102:531-537.
77. PARNES C, GUILLERMIN J, HABERSANG R, NICHOLAS P, CHAWLA V, KELLY T, FISHBEIN J, MCRAE P, GOESSLER M, GATTI A, et al. Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr Pulmonol* 2003; 35:484-489.
78. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998; 102:531-7.
79. Synagis (palivizumab). Full prescribing information. MedImmune, LLC; Gaithersburg, MD: 2008. Available at: http://www.medimmune.com/pdf/products/synagis_pi.pdf. Accessed in: December 4, 2010
80. 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* Sept 1998; 102(3):531-7.
81. FELTES TF, CABALKA AK, MEISSNER HC, PIAZZA FM, CARLIN DA, TOP Jr FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* Oct 2003; 143(4):532-40.
82. SIMOES EA, GROOTHUIS JR. Respiratory syncytial virus prophylaxis—the story so far. *Respir Med* Apr 2002; 96(Suppl B):S15-24.

83. <http://pt.wikipedia.org/wiki/Bronquiolite>; Accessed in: February 11, 2011.
84. FARRINGTON, Elizabeth et al. RSV Prevention Strategies; 2009.
85. ABBOTT LABORATÓRIOS, LDA. Resumo das características do medicamento aprovado a 27 de Julho de 2009.
86. KELLY A. SMART et al; Changing costs and the impact on RSV prophylaxis; *Journal of Medical Economics* Vol. 13, No. 4, 2010, 705-708.
87. WANG D, CUMMINS C, BAYLISS S, et al. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008; 12:2008; 12:iii, ix-x, 1-86.
88. NUIJTEN M, LEBMEIER M, WITTENBERG W. Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. *J Med Econ* 2009; 12:301-308.
89. YOUNT LE, MAHLE WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2004; 114:1606-1611.
90. KELLY A, SMART; The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence; *Journal of Medical Economics* Vol. 13, No. 3, 2010, 453-463.
91. FLOGEL Michael P. , MD; STEWART Dan L., MD; HOOPES Michael, PharmD; FERNANDES Ancilla W., PhD; PARTHIV J. Mahadevia, MD, MPH; A Systematic Review of Compliance with Palivizumab Administration for RSV Immunoprophylaxis; *J Manag Care Pharm.* 2010; 16(1):46-58.
92. LANGKAMP DL, HLAVIN SM. Factors predicting compliance with palivizumab in high-risk infants. *Am J Perinatol.* 2001; 18(6):345-52.
93. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998; 102(3 Pt1): 531-37.
94. BLAIS LR, WILLIAMS LB, LAMOREUX VA. A novel home-care based program for palivizumab prophylaxis reduces RSV hospitalizations [abstract 3343]. Poster presented at: 114th Annual Meeting of the American Pediatric Society/73rd Annual Meeting of the Society for Pediatric Research; May 1, 2004; San Francisco, CA.
95. GOLOMBEK SG, BERNING K, BERNING F. Benefits of an in-home palivizumab prophylaxis program: Three-year results. *Pediatr Res.* 2004; 55(SupplS, Pt 24):542A. Poster presented at: 114th Annual Meeting of the American Pediatric Society/73rd Annual Meeting of the Society for Pediatric Research; May 1-4, 2004; San Francisco, CA.
96. AWAIDA L, ROUPRET J, PROT-LABARTHE S, et al. Evaluation of palivizumab compliance in paediatric patients and impact of patient education: a two year experience [abstract EDU-222]. Poster presented at: European Society of Clinical Pharmacy 5th Spring Conference on Clinical Pharmacy: Integrating Research, Education and Clinical Practice; May 25-28, 2005; Stockholm, Sweden.
97. LEADER S, KOHLHASE K. Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr.* 2003; 143(5 Suppl):S127-32.
98. KOENING Álvaro, CARVALHO, LM A, SILVA CM et al. Recomendações da Câmara Técnica Nacional de Medicina Baseada em Evidências do Sistema Unimed, 2007.

99. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics*. 2006; 118(4):1774-93. Available at: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/118/4/1774>.
100. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, ed. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases (27th ed.). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006.
101. CARBONNEL-ESTRANY X, QUERO J, IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:874-9.
102. MCCONNOCHIE K, ROGHMANN KJ. Parental smoking, presence of older siblings, and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1986; 140:806-12.
103. LAW BJ, LANGLEY JM, ALLEN U, et al. The Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada study of predictors of hospitalization for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:806-14.
104. HALL C, HALL WJ, GALA CL, et al. Long-term prospective study in children after respiratory syncytial virus infection. *J Pediatr* 1984; 105: 358-64.
105. HOLMAN R, SHAY DK, CURNS AT, et al. Risk factors for bronchiolitis-associated deaths among infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:483-90.
106. SIMOES EA, KING SJ, LEHR MV, et al. Preterm twins and triplets. A high-risk group for severe respiratory syncytial virus infection. *Am J Dis Child* 1993; 147:303-6.
107. LANARI M, GIOVANINI M, GIUFFRÉ L, et al. Investigators RADAR Study Group. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:458-65.
108. CILLA G, SARASUA A, MONTES M, et al. Risk factors for hospitalization due to respiratory syncytial virus infection among infants in the Basque Country, Spain. *Epidemiol Infect* 2006; 134:506-13.
109. FIGUERAS-ALOY J, CARBONELL-ESTRANY X, QUERO J, IRIS Study Group. Case-control study of the risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born at a gestational age of 33-35 weeks in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:815-20.
110. HOLBERG CJ, WRIGHT AL, MARTINEZ FD, et al. Child day care, smoking by caregivers, and lower respiratory tract illness in the first 3 years of life. *Pediatrics* 1993; 91:885-92.
111. ANDERSON LJ, PARKER RA, STRIKAS RA, et al. Day-care center attendance and hospitalization for lower respiratory tract illness. *Pediatrics* 1988; 82:300-8.
112. WANG EE, LAW BJ. Respiratory syncytial virus infection in pediatric patients. *Semin Pediatr Infect Dis* 1998; 9:146-53.
113. FIGUERAS-ALOY J, CARBONELL-ESTRANY X, QUERO-JIMENEZ J, et al. FLIP-2 study risk factors linked to respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in premature infants born in Spain at a gestational age of 32 to 35 weeks. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27:788-93.

114. CARROL KN, GEBRETSADIK T, GRIFFIN MR, et al. Maternal asthma and maternal smoking are associated with increased risk of bronchiolitis during infancy. *Pediatrics* 2007; 119:1104-12.
115. STENSALLE LG, KRISTENSEN K, SIMOES EA, et al. Danish RSV Data Network. Atopic disposition, wheezing, and subsequent respiratory syncytial virus hospitalization in Danish children younger than 18 months: a nested case-control study. *Pediatrics* 2006; 118:1360-8.
116. RICCETTO AG, RIBEIRO JD, SILVA MT, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) in infants hospitalized for acute lower respiratory tract disease: incidence and associated risks. *Braz J Infect Dis* 2006; 10:357-61.
117. ROSSI GA, MEDICI MC, ARCANGELETTI MC, et al. Osservatorio RSV Study Group. Risk factors for severe RSV-induced lower respiratory tract infection over four consecutive epidemics. *Eur J Pediatr* 2007 ; 166:1267-72.
118. NUIJTEN M, LEBMEIER M, WITTENBERG W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *J Med Econ* Dec 2009; 12(4):291-300.
119. CHIRICO G, RAVASIO R, SBARIGIA U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Ital J Pediatr* Feb 2009; 35(1):4.
120. LANCTÔT KL, MASOUD ST, PAES BA, TARRIDE JE, CHIU A, et al. The cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks: a Canadian-based analysis. *Curr Med Res Opin* Nov 2008; 24(11):3223-37.
121. NUIJTEN MJ, WITTENBERG W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ* Feb 2010; 11(1):105-15.
122. SMART KA, LANCTÔT KL, PAES BA. The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. *J Med Econ* Sep 2010; 13(3):453-63.
123. BANERJI A, LANCTÔT KL, PAES BA, MASOUD ST, TAM DY, MACDONALD WA, et al. Comparison of the cost of hospitalization for respiratory syncytial virus disease versus palivizumab prophylaxis in Canadian Inuit infants. *Pediatr Infect Dis J* Aug 2009; 28(8):702-6.
124. TAM DY, BANERJI A, PAES BA, HUI C, TARRIDE JE, LANCTÔT KL. The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic. *J Med Econ* Dec 2009; 12(4): 361.
125. SAIANDA A, FERNANDES R, SALDANA J. Uso do método INSURE *versus* CPAP nasal isolado em recém-nascidos de muito baixo peso com 30 ou menos semanas de gestação. *Rev Port Pneumol* v.16 n.5 Lisboa set. 2010

8. Anexos

8.1. Anexo I - Inquérito realizado

Inquérito

ESTUDO DA EFECTIVIDADE DO PALIVIZUMAB

Questionário N° _____

Dados demográficos

N° do processo _____ Contacto telefónico _____

1. Género: Feminino ___ Masculino ___

2. Idade gestacional _____ S 3. Idade actual _____

4. Mês de alta do HDE _____ 5. Idade na alta _____ meses

Grupo de risco para infecção

6. Doença pulmonar crónica de prematuridade / Displasia broncopulmonar?

Sim Não

7. Cardiopatia congénita?

Sim Não

7.1. Critérios específicos:

Sinais de insuficiência cardíaca

Hipertensão pulmonar

Hipoxémia

8. Doença neuromuscular?

Sim Não

9. Imunodeficiência?

Sim Não

10. Foi-lhe administrado Palivizumab (Synagis®)?

Sim Não. Se não, quais as razões?.....

11. Teve bronquiolite(s) durante a administração do fármaco?

Sim Não

12. Se sim, quantos episódios se verificaram? _____

13. Idade cronológica da primeira bronquiolite? _____

14. Ocorreram internamentos durante essas bronquiolites? Se Sim, quantos _____

15. Realizou-se pesquisa de vírus respiratórios?

Sim Não Desconhece-se

Negativo

VSR

Outro vírus. Qual _____

16. A criança tem asma diagnosticada pelo médico?

Sim Não

17. A criança tem eczema diagnosticado pelo médico?

Sim Não

18. Tem alguma alergia diagnosticada pelo médico?

Sim Qual _____ Não

19. Asma, rinite ou eczema (atópico) em Pai, mãe ou irmão(s)?

Sim Quais _____ Não

20. A criança frequentou creche?

Sim. A partir de que idade _____ Não

21. Fumadores em casa?

Sim Quantos? _____ Não

22. Outros achados importantes:

Obrigada pela colaboração!

