



0873-9781/06/37-1/15

Acta Pediátrica Portuguesa

Sociedade Portuguesa de Pediatria

## ARTIGO ORIGINAL

## Estimativa da eficiência do uso de palivizumab na prevenção de hospitalizações por infecção por vírus sincicial respiratório numa coorte de prematuros

João Franco<sup>1</sup>, Cláudia Costa<sup>1</sup>, Ana Margarida Queiroz<sup>1</sup>, Ana Dias Alves<sup>1</sup>, Daniel Virella<sup>2</sup>, Ana Jorge<sup>1</sup>

1 - Serviço de Pediatria do Hospital Garcia de Orta

2 - Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais do Hospital Dona Estefânia

### Resumo

**Contexto.** As recomendações da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SNN-SPP) prevêm a profilaxia medicamentosa da infecção por vírus sincicial respiratório (VSR) com palivizumab em idades gestacionais (IG) inferiores a 30 semanas. Alguns Hospitais de Apoio Perinatal Diferenciado seguem práticas mais restritas, limitando o seu uso à extrema prematuridade e/ou a prematuros com doença pulmonar crónica da prematuridade.

**Objectivos.** Estimar a relação custo-eficácia da profilaxia com palivizumab segundo as recomendações da SNN-SPP, através da aplicação de um modelo teórico a uma coorte real de prematuros.

**Metodologia.** Estudo prospectivo histórico. Coorte de crianças nascidas num Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado entre 1/10/2002 e 30/04/2005 com IG  $\leq$  35 semanas. Considerou-se caso o internamento no mesmo hospital por bronquiolite por VSR nas épocas 2003/04 e 2004/05. Baseando-nos nas recomendações SNN-SPP e no *Number Needed to Treat* dos estudos IMPact e IRIS, estimámos a redução prevista nas taxas de hospitalização caso a profilaxia fosse efectuada, comparando os seus custos com a redução de custos de hospitalização.

**Resultados.** Dos 356 recém-nascidos elegíveis, nove foram excluídos por óbito e dois por administração de palivizumab. A taxa de hospitalização por bronquiolite por VSR nas 345 crianças incluídas foi 9,3%. No subgrupo com indicação para profilaxia (26 crianças) a taxa de hospitalização foi 15,4%, com uma estimativa de custo médio de hospitalização de € 6.542,35. Não ocorreu nenhuma morte por infecção por VSR. A redução estimável no número de hospitalizações sob profilaxia seria de 1,5 (IMPact) ou 2,4 (IRIS). O custo necessário para prevenir um internamento seria de € 26.263,11 na melhor estimativa e € 57.716,26 na pior estimativa.

**Conclusão.** Com o modelo desenvolvido, não conseguimos demonstrar nesta coorte uma estimativa de relação custo-efi-

cácia favorável à administração de Palivizumab segundo recomendações da SNN-SPP.

**Palavras-chave:** VSR, palivizumab, prematuridade, custo-eficácia.

*Acta Pediatr Port* 2006;1(37):15-22

### Estimate of effectiveness of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in a cohort of premature children

#### Abstract

The Neonatal Branch of the Portuguese Pediatrics Society (SNN-SPP) recommends pharmacological prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) infection with palivizumab in premature newborns under 30 weeks of gestational age. Some level III hospitals use pharmacological prophylaxis in extreme premature newborns and/or those with chronic lung disease of prematurity.

**Aim.** To estimate the theoretical cost-effectiveness ratio of prophylaxis according to SNN-SPP guidelines through the analysis of a real cohort of premature children.

**Methodology.** Historic cohort study. Children born at a level III hospital between 01/10/2002 and 30/04/2005 before 36 weeks of gestational age were included. RSV-related hospitalization at the same hospital during 2003/04 and 2004/05 RSV seasons was considered a case. The reduction in hospitalization rate had prophylaxis been instituted according to SNN-SPP guidelines was estimated using the Number Needed to Treat from IMPact and IRIS clinical trials and the reduction in hospitalization costs was further compared with the costs of prophylaxis.

**Results.** Of the eligible 356 newborns, nine died and two were excluded due to palivizumab administration. The hospi-

**Recebido:** 16.01.2006

**Aceite:** 01.03.2006

#### Correspondência:

João Franco

Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta

Av. Prof. Torrado da Silva, Pragal

2801-951 Almada

Telefone: 212 727 129; Fax: 212 727 123

E-mail: [jnvfranco@clix.pt](mailto:jnvfranco@clix.pt)

talization rate for RSV infection in the included 345 newborns was 9,3%. In the group covered by the SNN-SPP guidelines for prophylaxis (26 children) the hospitalization rate was 15,4%, with an estimated average cost per hospitalisation of € 6.542,35. No deaths were attributed to RSV infection. The estimated reduction in the number of hospitalizations under prophylaxis was 1,5 (IMPact) or 2,4 (IRIS). The cost to prevent one hospitalization was € 26.263,11 (best estimate) or € 57.716,26 (worst estimate).

**Conclusion.** The model failed to demonstrate in this cohort a favourable estimated cost-effectiveness ratio for prophylaxis with palivizumab according to current SNN-SPP guidelines.

**Key-words:** RSV, palivizumab, prematurity, cost-effectiveness.

Acta Pediatr Port 2006;1(37):15-22

## Introdução

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) constitui o agente mais frequente de infecção respiratória baixa nos primeiros dois anos de vida<sup>1-3</sup>, sendo responsável por 50-90% dos episódios de bronquiolite nessa faixa etária<sup>4</sup>. Em Portugal, ocorre em epidemias anuais com máxima incidência entre Outubro e Abril<sup>2</sup>. A bronquiolite aguda por VSR tem na maioria dos casos um curso benigno, com taxas de hospitalização variando entre 1,0% e 2,5% em múltiplas séries<sup>4</sup>, e taxas de mortalidade de 1% a 3% nos lactentes internados<sup>4</sup>. Entre os principais factores de risco para infecção grave destacam-se a prematuridade, com risco relativo inversamente proporcional à idade gestacional, e a doença pulmonar crónica da prematuridade (DPCP), ambas com taxas de hospitalização substancialmente mais elevadas<sup>1,2,5-8</sup>. Outros factores de risco importantes são a comorbilidade com cardiopatia congénita, doença neuromuscular grave e imunodeficiência<sup>1,2,4-7,9</sup>. A ausência de terapêutica específica comprovadamente eficaz<sup>10</sup> levou à busca de estratégias de prevenção específicas, como a imunoglobulina endovenosa hiperimune (com vários inconvenientes de administração<sup>11</sup>) e o anticorpo monoclonal humanizado anti-VSR – palivizumab<sup>5</sup>.

Em 1998, um ensaio clínico multicêntrico (EUA, Canadá, Reino Unido) controlado, aleatorizado e com dupla ocultação – estudo IMPact<sup>5</sup> - demonstrou a eficácia e a segurança do palivizumab na redução das taxas de internamento por infecção por VSR, pelo que a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o seu uso e a American Academy of Pediatrics (AAP) publicou recomendações para a sua administração nos grupos de risco mais importantes<sup>12,13</sup>. Nos três anos seguintes, foram publicadas recomendações por várias entidades, como a Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria (SNN-SPP - Quadro I)<sup>2</sup>. No entanto, pelo carácter benigno da infecção bem como pelos elevados custos da administração de palivizumab, ao longo dos últimos anos alguns autores têm questionado a relação custo-eficácia desta profilaxia<sup>12,14,15</sup>. Vários estudos tentaram definir grupos de risco mais restritos, que poderiam obter maior benefício da profilaxia<sup>15-7,12</sup>.

No ano de 2003 foi reconhecido o benefício da profilaxia em lactentes com cardiopatia congénita hemodinamicamente significativa, sendo revistas as recomendações da AAP<sup>16,17</sup>.

**Quadro I** - Recomendações para uso de palivizumab da Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria.

- 
- |     |  |
|-----|--|
| (1) | Ex-pré-termo com idade de gestação inferior a 28 semanas, durante o primeiro ano de vida;  |
| (2) | Ex-pré-termo com idade de gestação entre as 28 e as 30 semanas, que não tenham completado os 6 meses de idade pós-natal até ao início da época de risco;   |
| (3) | Crianças com displasia bronco-pulmonar: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. durante o primeiro ano de vida;</li> <li>b. durante o segundo ano de vida se, nos 6 meses anteriores necessitaram de terapêutica com O2 suplementar, diuréticos, corticóides ou broncodilatadores durante mais de uma semana consecutiva.</li> </ol> |
- 

No período de discussão que precedeu a aprovação das recomendações da SNN-SPP (1998/99), o Serviço de Pediatria do Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado onde decorre o presente estudo, após revisão da literatura e realização de uma avaliação interna da relação custo-eficácia da utilização do palivizumab (dados não publicados), optou pela sua administração apenas em prematuros com DPCP. Quatro anos volvidos, impunha-se reavaliar a nossa prática.

O presente estudo tem como objectivos principais: (1) caracterizar as hospitalizações por bronquiolite por VSR em prematuros nascidos no Hospital e residentes na área de influência hospitalar nas épocas de 2003/04 e 2004/05; (2) estimar a relação custo-eficácia da administração de anticorpo monoclonal anti-VSR segundo recomendações da SNN-SPP, comparando as estimativas de custos da profilaxia e de hospitalização.

## Metodologia

Realizou-se um estudo descritivo, de desenho prospectivo histórico, abrangendo duas épocas de infecção por VSR (1 de Outubro de 2003 a 30 de Abril de 2004, e 1 de Outubro de 2004 a 30 de Abril de 2005) e uma coorte constituída por crianças nascidas neste Hospital. Definiram-se como critérios de inclusão: (1) data de nascimento entre 1 de Outubro de 2002 e 30 de Abril de 2005; (2) data de alta do puerpério ou Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais (UCIN) até 30 de Abril de 2005; (3) residência na área de referência do hospital; (4) idade gestacional (IG) ≤ 35 semanas. Foram excluídos da coorte os recém-nascidos (RN) falecidos durante o internamento neonatal ou antes do início da época de profilaxia, bem como os RN que receberam palivizumab.

Foi considerada medida de sucesso (caso) a hospitalização por infecção por VSR, definida pelos seguintes critérios: (1) internamento no Serviço de Pediatria por quadro clínico respiratório compatível com etiologia VSR (apneia, bronquiolite ou pneumonite, designados em diante, genericamente, como “bronquiolite”); (2) detecção de AgVSR nas secreções nasofaríngeas pelo método de Imunoensaio Enzimático – *Directigen RSV*® (sensibilidade 93% e especificidade 90%<sup>18</sup>), com aspirados nasofarín-

geos colhidos pelo corpo de enfermagem do Serviço de Pediatria e processados no Laboratório de Imunodiagnóstico. Os critérios para internamento estão definidos em protocolo aprovado pelo Serviço 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). Foram considerados como um mesmo episódio os reinternamentos com menos de oito dias de intervalo. Os episódios de infecção nosocomial por VSR no internamento neonatal não foram considerados.

Recorrendo ao Arquivo Clínico do Hospital e aos registos estatísticos do Serviço de Pediatria, procedemos ao registo de dados demográficos, sexo, idade gestacional, peso ao nascer, patologia neonatal e diagnóstico de DPCP (definida como necessidade de oxigénio suplementar após as 36 semanas de idade pós-concepcional). Cruzando-os com os registos de internamento do programa SONHO e os registos do Laboratório de Imunodiagnóstico, obtivemos a listagem de todos os internamentos hospitalares na coorte, caracterizando-os quanto à data de internamento, idade cronológica, local de internamento (Unidade de Internamento de Curta Duração - UICD, Enfermaria, Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos - UCIP) e diagnóstico. Os internamentos por quadros respiratórios foram caracterizados quanto a pesquisa de AgVSR, duração do internamento, terapêutica efectuada (oxigenoterapia, ventilação assistida, antibioterapia), complicações, comorbilidade e mortalidade. Foi identificado o subgrupo da coorte que poderia ter sido submetido a profilaxia conforme as recomendações da SNN-SPP (Quadro I).

No cálculo do número de doses e volume de fármaco a administrar, foram seguidas as recomendações no que respeita a dose (15 mg/Kg IM) e periodicidade das administrações (5 administrações de 30/30 dias nos meses de maior prevalência, i.e., desde meados de Outubro a meados de Fevereiro, sendo que em caso de alta hospitalar durante a época VSR a primeira administração deve ser efectuada 3 a 5 dias antes da alta). Para possibilitar o cálculo do volume total de fármaco a administrar, tornou-se necessário definir um peso médio aplicável a todas as administrações. Para tal, calculámos a média ponderada de idade pós-concepcional das crianças à data das administrações, e recorrendo a gráficos de crescimento específicos para grandes prematuros<sup>19</sup> seleccionámos os pesos situados no percentil 5 e percentil 50 nessa idade (no sexo feminino) como valores de referência.

Para estimar a redução previsível nas taxas de hospitalização caso a profilaxia tivesse sido efectuada, recorremos aos resultados de dois ensaios clínicos de referência nesta área: o estudo IMPact<sup>5</sup>, por ser o ensaio clínico multicêntrico realizado na época 1996/7 que confirmou a eficácia do palivizumab na redução das taxas de internamento na infecção por VSR e fundamentou as recomendações da AAP; e o ensaio clínico do IRIS Study Group<sup>16,7</sup>, por ser um estudo multicêntrico controlado com dupla ocultação, realizado em Espanha em quatro épocas consecutivas (1998/99 a 2001/2). Para cada um desses ensaios foram calculados os *Number Needed to Treat* [NNT = 1/(taxa de hospitalização no grupo de não intervenção – taxa de hospitalização no grupo de intervenção)], sendo depois aplicados ao subgrupo da nossa coorte com indicação para profilaxia.

A estimativa dos custos de administração do palivizumab *versus* redução de custos de hospitalização com a instituição da profilaxia e consequente relação custo-eficácia foi feita apenas com base nas despesas directamente equacionáveis, a saber: custo médio diário de internamento no Serviço de Pediatria para os anos 2003 e 2004 (fornecido pelo Serviço Financeiro) e custo das ampolas de 100 mg de palivizumab (Synagis®) em Junho de 2005. Para calcular a duração média de hospitalização recorreremos às hospitalizações verificadas nos RN com indicação para profilaxia.

## Resultados

### Caracterização da coorte

Dos 356 RN elegíveis, onze foram excluídos por óbito durante o internamento neonatal (oito), óbito antes do início da época de profilaxia (um óbito em Outubro de 2004 por infecção respiratória baixa AgVSR negativa, sem agente identificado), administração de palivizumab (dois RN, ambos com DPCP). Ambos os RN submetidos a profilaxia foram internados por bronquiolite por VSR, um deles durante a profilaxia. Foram documentadas cinco infecções nosocomiais por VSR durante o internamento neonatal na UCIN, que não foram incluídas.

Os principais parâmetros demográficos estão representados no Quadro II. Os RN abrangidos pelas recomendações para profilaxia SNN-SPP são referidos no Quadro III. Metade dos RN com indicação para profilaxia farmacológica nasceu com

**Quadro II** - Parâmetros demográficos dos RN na coorte e no sub-grupo com indicação para palivizumab.

Parâmetros	Coorte (345 RN)	Palivizumab (26 RN)
<b>Área de residência</b>		
Almada	169 (49,0%)	15 (57,7%)
Seixal	154 (44,6%)	11 (42,3%)
Sesimbra	22 (6,4%)	0
<b>Sexo</b>		
Masculino	193 (55,9%)	16 (61,5%)
Feminino	152 (44,1%)	10 (38,5%)
<b>Idade Gestacional</b>		
<28 semanas	18 (5,2%)	18 (69,2%)
28-29 semanas	13 (3,8%)	8 (30,8%)
30-32 semanas	77 (22,3%)	N/A
33-35 semanas	237 (68,7%)	N/A
<b>Peso ao Nascer</b>		
< 1000 g	17 (4,8%)	13 (50,0%)
1000-1499 g	53 (15,4%)	11 (42,3%)
1500-2499 g	211 (61,2%)	2 (7,7%)
≥ 2500 g	64 (18,6%)	0
<b>Internamento</b>		
Puerpério	182 (52,8%)	0
UCIN	163 (47,2%)	26 (100%)
<b>Comorbilidade seleccionada</b>		
DMH	29 (8,4%)	14 (53,8%)
DMH + DPCP	4 (1,2%)	4 (15,4%)
CC (CIV)	2 (0,6%)	0

(Legenda: **CC** – cardiopatia congénita; **CIV** – comunicação interventricular; **DMH** – doença das membranas hialinas; **DPCP** – doença pulmonar crónica da prematuridade; **N/A** – não aplicável; **RN** – recém-nascido)

**Quadro III** - RN abrangidos pelas recomendações SNN-SPP para profilaxia e cálculo do número de doses a administrar.

ÉPOCA CRITÉRIO	1º CRITÉRIO	2º CRITÉRIO
1ª ÉPOCA	11 RN (52 doses)	6 RN (28 doses)
2ª ÉPOCA	7 RN (29 doses)	2 RN (10 doses)

(Legenda: RN – recém-nascido; SNN-SPP – Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria)

peso inferior a 1000g. Em 53,8% dos RN com indicação para profilaxia com palivizumab foi diagnosticada Doença de Membranas Hialinas (DMH), sendo que 15,4% (quatro casos) evoluíram para DPCP, embora sem necessidade de oxigénio suplementar após alta da UCIN.

### Internamentos por bronquiolite por VSR

Ao longo do período estudado verificaram-se 77 internamentos por patologia respiratória inferior (69 com o diagnóstico de bronquiolite aguda) na coorte. Foi efectuada pesquisa de AgVSR em 71 dos 77 internamentos (92,2%), sendo positiva em 32 casos, todos eles com o diagnóstico de bronquiolite

**Quadro IV** - Distribuição por Idade Gestacional e por indicação para profilaxia (SNN-SPP) das taxas de hospitalização, transferência para UCIP, e respectiva duração média de internamento.

Idade Gestacional	Taxas	Taxas UCIP	Duração (UICD/Enf. + UCIP)
< 28 semanas	16,7% (3/18)	11,1% (2/18)	13,3 dias (6,0 + 7,3)
28-29 semanas (com indicação)	12,5% (1/8)	0,0% (0/8)	6,0 dias (6,0 + 0,0)
<b>Total com indicação para profilaxia</b>	<b>15,4% (4/26)</b>	<b>7,7% (2/26)</b>	<b>11,5 dias (6,0 + 5,5)</b>
28-32 semanas	14,6% (12/82)	3,7% (3/82)	7,8 dias (6,0 + 1,8)
33-35 semanas	6,8% (16/237)	2,5% (6/237)	8,3 dias (5,7 + 2,6)
<b>Total sem indicação para profilaxia</b>	<b>8,8% (28/319)</b>	<b>2,8% (9/319)</b>	<b>7,3 dias (5,8 + 1,5)</b>
<b>TOTAIS</b>	<b>9,3% (32/345)</b>	<b>3,2% (11/345)</b>	<b>7,8 dias (5,8 + 2,0)</b>

(Legenda: Enf. – Enfermaria do Serviço de Pediatria; SNN-SPP – Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria; UCIP – Unidade de Cuidados Intensivos Pediátricos; UICD – Unidade de Internamento de Curta Duração)

No Quadro V encontram-se representadas as principais características dos internamentos por bronquiolite aguda por VSR nos lactentes com e sem indicação para palivizumab. Merecem destaque os seguintes aspectos: (1) mais de metade dos lactentes foram internados antes dos três meses de idade cronológica; (2) Em 21,9% dos lactentes houve necessidade de O<sub>2</sub> suplementar por período superior a sete dias; (3) 21,9% iniciaram antibioterapia por suspeita de sobreinfecção bacteriana, embora em apenas dois casos (ambos com necessidade de ventilação assistida e colheita de secreções traqueobrônquicas) se tenha isolado o agente envolvido; e (4) 25,0% necessitaram de ventilação assistida; e (5) não se registaram óbitos. Deve referir-se ainda que nenhum dos lactentes com DPCP foi internado por bronquiolite por VSR (embora um deles tenha tido cinco internamentos AgVSR negativos).

### Indicações para profilaxia e repercussão nas taxas de hospitalização

A distribuição (por época e por critério) dos RN com indicação para palivizumab e respectivo número de administrações encontra-se representada no Quadro III. Nenhum dos lactentes com DPCP preencheu critérios para administração de palivizumab no segundo ano de vida (terceiro critério), e nenhum lactente nesta coorte teve indicação para profilaxia em ambas

aguda. Os seis casos não testados para AgVSR (todos com idade gestacional superior a 29 semanas) tinham os seguintes diagnósticos: bronquiolite (quatro), apneia neonatal (uma) e pneumonia lobar sem agente isolado (uma).

Os 32 internamentos por bronquiolite aguda por VSR na coorte (31 primeiros internamentos e um reinternamento) correspondem a uma taxa de hospitalização de 9,3% (Quadro IV). Se considerarmos apenas o subgrupo com indicação para profilaxia com palivizumab calculamos uma taxa de hospitalização de 15,4% (4/26). A taxa de incidência de hospitalização por infecção por VSR nesta coorte foi de 103,5 hospitalizações/1000 lactentes/época (taxa de incidência = número de novas hospitalizações / somatório de indivíduos-meses em que cada lactente esteve exposto durante as épocas estudadas). 93,1% das hospitalizações ocorreram entre os meses de Dezembro e Março, *i.e.* antes de Dezembro só se verificou uma hospitalização. As taxas de transferência para UCIP foram de 3,2% na totalidade da coorte e 7,7% nos lactentes com indicação para profilaxia com palivizumab.

**Quadro V** - Internamentos por bronquiolite VSR nos lactentes com e sem indicação para profilaxia.

Parâmetros	Palivizumab	
	Indicado (4)	Não indicado (28)
<b>Idade no início época VSR</b>	73 / 45 / 0 / -135 *	-43 (64 a -75) †
<b>Idade na hospitalização</b>	99 / 159 / 159 / 347 *	75 (53 a 197) †
<b>Complicações ‡</b>		
Apneia	25% (1/4)	14,3% (4/28)
Atelectasia	25% (1/4)	42,9% (12/28)
Sobreinfecção (com agente isolado)	50% (2/4)	0,0% (0/28)
<b>Terapêutica ‡</b>		
Oxigenoterapia		
Sem necessidade	0% (0/4)	25,0% (7/28)
< 3 dias	25% (1/4)	25,0% (7/28)
3 – 7 dias	25% (1/4)	32,1% (9/28)
> 7 dias	50% (2/4)	17,9% (5/28)
Ventilação assist.	50% (2/4)	21,4% (6/28)
Antibioterapia	50% (2/4)	17,9% (5/28)
<b>Mortalidade</b>	0	0

(Legenda: \* idade cronológica (IC) de cada lactente (em dias); † mediana e quartis [med (Q1 a Q3)] de IC em dias; os números negativos indicam nascimento após início de época VSR; ‡ percentagem e nº absoluto)

as épocas. Cinco lactentes com idade gestacional inferior a 30 semanas não tiveram indicação, por terem nascido mais de seis meses antes do início da época VSR (nenhum deles foi internado por bronquiolite aguda por VSR). O total de administrações a efectuar seria de 119, ou seja, 4,6 administrações/lactente/época.

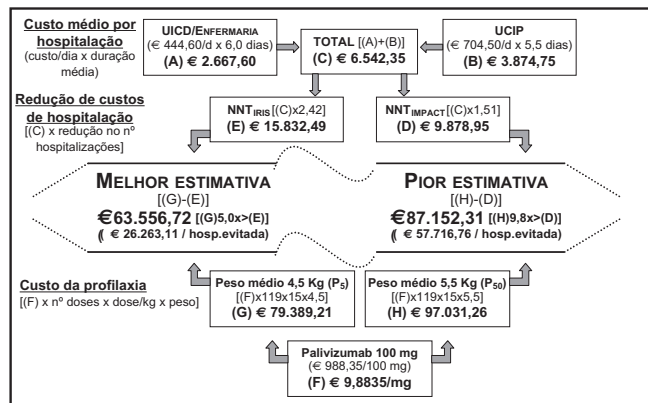
O cálculo do NNT para cada um dos ensaios clínicos de referência encontra-se no Quadro VI. No estudo IMPact, que incluiu prematuros com IG  $\leq$  35 semanas, o NNT calculado foi de 17,2, ou seja, foi necessário efectuar profilaxia a 17,2 crianças para evitar um internamento. Aplicando este NNT às 26 crianças com indicação para palivizumab, seria de esperar uma redução de 1,5 internamentos. De igual modo, se aplicarmos o NNT do estudo IRIS (10,75), que incluiu apenas prematuros com IG  $\leq$  32 semanas, a redução esperada seria de 2,4 internamentos.

**Quadro VI** - NNT dos ensaios clínicos de referência e estimativa de redução de hospitalizações nesta coorte.

	NNT	REDUÇÃO DE HOSPITALIZAÇÕES (26 RN com indicação para palivizumab / NNT)
IMPACT <sup>5</sup>	17,21	26 / 17,21 = 1,51
IRIS <sup>1</sup>	10,75	26 / 10,75 = 2,42

(Legenda: NNT – Number Needed to Treat; RN – recém-nascido)

### Estimativa de custos e relação custo-eficácia (Figura 1)



**Figura 1** - Estimativa da relação custo-eficácia da profilaxia com palivizumab.

Para calcular a duração média de hospitalização recorremos às hospitalizações verificadas nos RN com indicação para profilaxia (quatro hospitalizações). Tendo em conta custos médios diários de hospitalização de respectivamente, € 444,60/dia na Enfermaria e de € 704,50/dia na UCIP e a duração média de hospitalização em cada um dos departamentos, calculámos um custo médio de hospitalização de bronquiolite por VSR de € 6.542,35 (C). Aplicando a este valor as estimativas de redução de número absoluto de hospitalizações, obtemos uma potencial redução de custos de € 9.878,95 com NNT<sub>IMPact</sub> (D) ou de € 15.832,49 com NNT<sub>IRIS</sub> (E).

Baseando-nos na idade gestacional ao nascer, na data de nascimento e nas datas de administração de profilaxia, calculá-

mos uma idade pós-concepcional média de 13 meses (idade corrigida, 4 meses) à data de administração. Segundo os gráficos de crescimento usados, os pesos correspondentes aos percentis 5 e 50 são, respectivamente, 4,5 Kg e 5,5 Kg. Aplicando esses pesos a 119 administrações de palivizumab, utilizando apenas ampolas de 100 mg (custo unitário € 988,35, ou € 9,8835/mg) e assumindo ausência de desperdício, obtemos um custo estimado de € 79.389,21, correspondente a € 3.053,43/RN (para 4,5 Kg) (G), ou € 97.031,26, correspondente a € 3.731,97/RN (para 5,5 Kg) (H).

Conjugando os montantes calculados, as estimativas do custo e do benefício da profilaxia com palivizumab situaram-se dentro do seguinte intervalo:

- Melhor estimativa (maior redução de taxas de hospitalização, menor peso médio): € 63.556,72 - custo 5 vezes superior ao benefício - € 26.263,11 por internamento evitado;
- Pior estimativa (menor redução de taxas de internamento, maior peso médio): € 87.152,31 - custo 9,8 vezes superior ao benefício - € 57.716,76 por internamento evitado.

## Discussão

### Considerações sobre a metodologia adoptada

Trata-se de um estudo baseado na aplicação de um modelo teórico (embora fundamentado em estudos concretos) a uma coorte real, não de um ensaio clínico (estudo de intervenção) ou de um estudo puramente observacional. Este aspecto metodológico é basilar para a interpretação cuidadosa dos resultados, que devem ser encarados como mais um contributo para a reflexão sobre esta intervenção profiláctica de elevado custo e eficiência pouco caracterizada nas actuais recomendações para o seu uso.

A utilização de taxas de eficácia obtidas em ensaios com critérios de inclusão, metodologias, épocas VSR e populações diferentes também deve ser tida em conta, apesar de se tratar de estudos considerados como de referência na literatura actual. Deve salientar-se a diferença de idades gestacionais incluídas nos dois estudos utilizados: até 35 semanas no IMPact e até 32 semanas no IRIS. Obviamente, esperávamos encontrar maior benefício (medido pelo NNT) no estudo que inclui RN com idade gestacional mais baixa (IRIS). Não encontramos ensaios clínicos de qualidade adoptando critérios sobreponíveis aos da SNN-SPP.

A metodologia utilizada na determinação das taxas de hospitalização por bronquiolite na nossa coorte (9,3%) tem alguns pontos que reforçam a sua credibilidade: (1) o critério de inclusão pela área de residência é favorecido pela existência de uma rede de referência centralizada neste Hospital de Apoio Perinatal Diferenciado<sup>20,21</sup>, bem como o seguimento de todos os RN com indicação para profilaxia na sua consulta de neonatologia, permitindo em conjunto minimizar o eventual efeito de possíveis hospitalizações noutros hospitais que fossem desconhecidas; (2) a elevada proporção de pesquisa de AgVSR (92,2% dos possíveis casos de infecção) é muito positiva num estudo de carácter histórico; (3) a sensibilidade de 93% do método diagnóstico (referida pela literatura<sup>18</sup>); (4) a

existência de critérios de internamento previamente definidos em protocolo, embora não especificamente criados para o presente estudo.

O recurso exclusivo aos custos de hospitalização no cálculo da relação custo-eficácia da profilaxia é uma outra limitação. Os custos médios de hospitalização no Serviço de Pediatria são possivelmente superiores ao de outras instituições, devido ao elevado número de internamentos por doença crónica e patologia neurocirúrgica, que deriva do facto de se tratar de um hospital de referência regional (zona sul e ilhas). Entre as despesas com possível impacto favorável na relação custo-eficácia que deveriam ser incluídas numa perspectiva mais ampla poderíamos considerar: (1) outros custos hospitalares – observações na urgência pediátrica, consultas de medicina física e reabilitação; (2) custos extra-hospitalares - consultas em Centros de Saúde, terapêutica ambulatoria, absentismo laboral, segurança social.

No entanto, alguns aspectos reduzem o impacto destas despesas adicionais, nomeadamente o facto de não termos incluído como custos da profilaxia farmacológica o desperdício inevitável de fármaco (que apenas deve ser utilizado nas 6 horas imediatas à sua reconstituição<sup>22</sup>), os recursos humanos e o absentismo laboral parental periódico associados à sua administração em Hospital de Dia.

### Características das hospitalizações por bronquiolite por VSR

A taxa de hospitalização e a duração média de internamento (UCID e Enfermaria) na coorte não diferem significativamente das observadas nas coortes de comparação do ensaio clínico de referência (IMpact – 10,6% de hospitalizações, média de 5,9 dias<sup>5</sup>). Consideramos que a diferença nas taxas de hospitalização entre o subgrupo com indicação para profilaxia e o coorte de controlo IRIS (13,25% de hospitalizações, média de 8 dias<sup>1,6,7</sup>) resulta provavelmente da divergência nas idades gestacionais consideradas (<30 semanas vs.  $\leq$  32 semanas). As taxas de transferência para UCIP não diferem significativamente na globalidade da coorte (IMpact - 3,0%<sup>5</sup>; IRIS – 2,08%<sup>1,6,7</sup>); quanto ao subgrupo com indicação para profilaxia (7,7%), não é possível tirar conclusões dado o reduzido número absoluto (dois casos) no presente estudo.

Algumas características da coorte poderão ter enviesado as taxas calculadas: (1) a baixa taxa de RN com DPCP e sobretudo a inexistência de DPCP grave; (2) a taxa de positividade de AgVSR nas crianças hospitalizadas por bronquiolite aguda é relativamente baixa – 49,2% (32/65), pese embora a sua pesquisa sistemática e a utilização de um método diagnóstico com elevada sensibilidade. Sabe-se que o VSR é responsável por 50-90% dos episódios de bronquiolite aguda<sup>4</sup>. Recorrendo aos dados do Laboratório de Imunodiagnóstico, verificamos que nos internamentos no Serviço de Pediatria nas duas épocas (lactentes de termo incluídos), a taxa de positividade nos lactentes sujeitos a pesquisa de AgVSR é de 54,8% (269/491), semelhante à da nossa coorte. Curiosamente, um estudo prospectivo realizado na área de Lisboa nas épocas 2000/01 e 2001/02 revelou taxas de infecção por VSR de 70,7% em doentes hospitalizados<sup>9</sup>, o que possivelmente ape-

nas demonstra as variações devidas à sazonalidade e a metodologias diferentes que se encontram na literatura.

### Relação custo-benefício da profilaxia com Palivizumab

O presente estudo sugere, à semelhança de outros estudos de custo-eficácia<sup>15,23</sup> e revisões sistemáticas consultadas<sup>12,14</sup>, uma desproporção significativa entre o custo de profilaxia com palivizumab e o benefício dela obtido, quando por benefício se entende somente a redução das taxas de hospitalização por bronquiolite aguda por VSR<sup>5,7</sup>. No entanto, o palivizumab tem também eficácia demonstrada na redução da duração de hospitalização e de oxigenoterapia<sup>5,7</sup>. Todos os outros potenciais benefícios, como redução da taxa e duração de internamento em UCIP ou de ventilação assistida<sup>5,7</sup>, redução das taxas de mortalidade<sup>5</sup>, redução dos custos extra-hospitalares da infecção por VSR<sup>14</sup> e redução dos custos associados a eventuais repercussões respiratórias a médio e longo prazo da infecção precoce por VSR<sup>14</sup> permanecem por comprovar em ensaios clínicos apropriados.

Um estudo publicado em 2000<sup>15</sup>, adoptando uma metodologia similar, incidiu sobre prematuros com menos de 32 semanas de IG residentes no Estado de Nova Iorque, EUA. A principal diferença reside no custo de profilaxia substancialmente inferior (cinco doses em crianças com 3,5Kg a € 883,50/100 mg = € 2.320,85/RN). Os custos estimados para prevenir uma hospitalização vão desde € 20.084,50 (IG<26s) até € 37.508,47 (IG 29-30s). O grupo de prematuros com melhor relação custo-eficácia na profilaxia é o de IG menor de 26 semanas sem DPCP (€ 20.084,50 por hospitalização prevenida e relação custo-benefício 2,82 para um NNT de 9). Um estudo retrospectivo realizado no Kansas, EUA, na época 1999/2000 em que a profilaxia foi efectivamente administrada segundo recomendações da AAP revela uma relação custo-benefício de 6,67<sup>23</sup>.

As revisões sistemáticas referem resultados variáveis mas em regra de tendência e proporções semelhantes aos obtidos. São no entanto unânimes em afirmar a paucidade de estudos prospectivos que abordem esta questão de forma abrangente e com resultados que suportem inequivocamente a manutenção ou redefinição das recomendações adoptadas pela AAP<sup>12,14</sup>.

Na análise custo-benefício da infecção por VSR, há que considerar o facto de múltiplos estudos atestarem a tendência benigna do curso natural da doença<sup>1,5</sup>, mesmo em doentes de risco. Esse dado, aliado ao facto de não estar adequadamente demonstrada eficácia do palivizumab na prevenção de sucessos graves<sup>5</sup> – mortalidade, transferência para UCIP e ventilação assistida – parecem tornar menos aceitável uma desproporção significativa de custos na profilaxia. No entanto, a tradução económica do impacto familiar de um internamento permanece subjectiva.

As recomendações emanadas da SNN-SPP, bem como de outras entidades internacionais, alertam para a necessidade de adaptar os esquemas de profilaxia a dados casuísticos e epidemiológicos regionais, tendo como objectivo direccioná-la aos grupos de maior risco para infecção grave e consequentemente melhorar a relação custo-eficácia<sup>2,15</sup>. Países como a Suécia optaram por recomendar a profilaxia apenas a prema-

turos com doença cardiorrespiratória crónica, estando já documentada a efectividade dessa estratégia<sup>24</sup>. Alguns países, como a França, recomendam também a profilaxia em prematuros sem doença crónica mas apenas se nascidos a menos de 6 meses do início da época VSR<sup>25</sup>. Outra das estratégias previstas (e referida no documento da SNN-SPP) mas não posta em prática de forma abrangente consiste na administração de quatro doses de palivizumab por época em vez das habituais cinco (i.e., dose inicial em Novembro). Um estudo demonstra que esta estratégia reduz em 20% os custos de profilaxia à custa de apenas 6% de perda de eficácia<sup>26</sup>. A opção por esta estratégia exige um bom conhecimento do calendário epidemiológico do VSR em cada local, apenas possível com a implementação de um sistema de vigilância epidemiológica de elevada sensibilidade e rapidez de emissão de informação. A primeira hospitalização por bronquiolite por VSR na nossa análise ocorreu a 28 de Novembro. Uma revisão de internamentos por bronquiolite aguda entre 1998 e 2001 na Unidade de Pneumologia da Clínica Universitária de Pediatria do Hospital Sta. Maria revelou também um número reduzido de internamentos no mês de Outubro (sendo até possível que alguns deles tenham sido causados por outros agentes virais)<sup>27</sup>.

Algumas áreas de investigação activa na infecção por VSR merecem uma referência final pelo seu potencial impacto na relação custo-benefício da profilaxia: (1) a associação demonstrada entre a presença de coinfeção viral (nomeadamente com metapneumovírus) e a bronquiolite grave com necessidade de internamento<sup>28</sup>, factor para o qual nenhum dos ensaios clínicos de palivizumab foi controlado e que pode ter um impacto significativo nas taxas de eficácia demonstradas; (2) a principal controvérsia actual refere-se à incerteza sobre a natureza da associação estatística amplamente demonstrada entre a infecção precoce por VSR e a incidência aumentada de sintomas respiratórios a médio e longo prazo<sup>29</sup>. Persistem dúvidas sobre a contribuição da infecção precoce por VSR (bem como de outros agentes virais) na iniciação ou potenciação de processos fisiopatológicos conducentes a patologia crónica das vias respiratórias<sup>30,31</sup>. Embora aventada, a eficácia do palivizumab na prevenção desse efeito não se encontra estudada<sup>32</sup> e as recomendações actuais não contemplam essa questão<sup>5</sup>, mas a demonstrar-se ela poderá ter um impacto significativo na relação custo-eficácia da profilaxia.

Por fim, nunca é demais lembrar que as medidas higiénicas de prevenção de infecção viral nas crianças (e particularmente em pequenos lactentes de risco) são baratas e fáceis de implementar, pelo que nunca devem ser negligenciadas. Mais ainda, a sua eficácia comprovada atenua a possibilidade estatística de demonstrar uma clara vantagem comparativa de quaisquer intervenções adicionais, pois todos os grupos de intervenção beneficiam destas medidas gerais.

### Conclusão

O modelo teórico desenvolvido não permitiu demonstrar nesta coorte uma estimativa de relação custo-eficácia favorável à administração de Palivizumab segundo recomendações da SNN-SPP.

### Agradecimento

Agradecemos à Unidade de Imunologia do Serviço de Patologia Clínica a cedência dos resultados obtidos com *Directigen RSV*® entre 2002 e 2005.

### Referências

1. IRIS Study Group. Rehospitalization because of respiratory syncytial virus infection in premature infants younger than 33 weeks of gestation: a prospective study: IRIS Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:592-7.
2. Secção de Neonatologia da Sociedade Portuguesa de Pediatria. Normas de prescrição do anticorpo monoclonal Anti-vírus sincicial respiratório (palivizumab). <http://www.spp.pt>. 2001 (consulta a 24 de Outubro de 2005)
3. Ducoffre G. Surveillance des maladies infectieuses par un riseau de laboratoires vigies. *IPH (Epidemiology)*, 1998. D/1998/2505/26.
4. Hall C. Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus. In: Feigin R. et al Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 5<sup>th</sup> Ed. Saunders, Philadelphia, 2004: 2315-41.
5. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from RSV infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7.
6. 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.
7. IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:823-7.
8. Cunningham C K. Rehospitalization for respiratory illness in infants of < 32 weeks' gestation. *Pediatrics* 1991;88:527-32.
9. Flores P, Rebelo-de-Andrade H, Gonçalves P, Guiomar R, Carvalho C, Sousa E N, Noronha F T, Palminha J M. Bronchiolitis caused by respiratory syncytial virus in an area of Portugal: Epidemiology, clinical features and risk factors. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004;23:39-45.
10. American Academy of Pediatrics. Reassessment of the indications for ribavirin therapy in respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 1996;97:137-40.
11. The PREVENT Study Group. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997;99:93-9.
12. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1034-41.
13. Elhassan N, Stevens T, Melony E, Dick A, Guillet R, Hall C. Guidelines for palivizumab prophylaxis : are they based on infant's risk of hospitalization for respiratory syncytial viral disease? *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:939-42.
14. Embleton N D, Harkensee C, McKean M C. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F286-9.
15. Stevens T, Sinkin R, Hall C, Maniscalco W, McConnochie K. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000;154:55-61.
16. Feltes T et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*, 2003;143:532-40.
17. American Academy of Pediatrics. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intra-

- venous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics* 2003;112:1442-6.
18. Becton & Dickinson Ltd. BD Directigen RSV pour la détection directe du virus respiratoire syncytial (RSV). *In bula*, 2002:9-15.
  19. Taesch H. et al. Percentile growth chart for premature girls. *In Avery's diseases of the Newborn*, 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia, , 1998:1368
  20. Direção-Geral de Saúde. Rede de referência hospitalar de urgência/Emergência. Lisboa, 2001:20.
  21. Direção-Geral de Saúde. Rede de referência materno-infantil. Lisboa, 2001:51.
  22. Abbott Laboratories Ltd. Resumo das características do palivizumab: Instruções de utilização, manipulação, e eliminação. *In bula* 2004:15.
  23. Shireman T, Braman K. Impact and cost-effectiveness of RSV prophylaxis for Kansas Medicaid's high-risk children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002;156:1251-5.
  24. Navér L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr* 2004;93:1470-3.
  25. Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D, Daoud P, GoldfarbG, Vicaut E, Fauroux B. Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch Dis Child* 2004;89:562-7.
  26. Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M, Bennet R, Eriksson M. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:27-31.
  27. Pequito M, Branco A, Pereira L, Barreto C, Lito L, Bandeira T. Bronquiolite Aguda: atualização de conceitos terapêuticos e profiláticos. *Acta Paediatr Port* 2002;33:93-8.
  28. Semple M. Dual infection of infants by human metapneumovirus and human respiratory syncytial virus is strongly associated with severe bronchiolitis. *J Infect Dis* 2005;191:382-6.
  29. Bont L, Marijke S, van Aalderen W, Kimpen J. Impact of wheezing after respiratory syncytial virus infection on health-related quality of life. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:414-7.
  30. Sigurs N. Clinical perspectives on the association between respiratory syncytial virus and reactive airway disease. *Respir Res* 2002;3(suppl 1):S8-S14.
  31. Piedimonte G. Pathophysiological mechanisms for the respiratory syncytial virus-reactive airway disease link. *Respir Res* 2002;3(suppl 1):S21-S25.
  32. Kimpen J. Prevention and treatment of respiratory syncytial virus bronchiolitis and postbronchiolitic wheezing. *Respir Res* 2002;3(suppl 1):S40-S45.