

NÚMERO: 012/2013
DATA: 30/07/2013
ATUALIZAÇÃO: 08/10/2014

ASSUNTO: Prescrição de Palivizumab para Prevenção de Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório em Crianças de Risco

PALAVRAS-CHAVE: Palivizumab, vírus sincicial respiratório, prematuridade, displasia broncopulmonar, cardiopatia

PARA: Médicos do Sistema de Saúde

CONTACTOS: Departamento da Qualidade na Saúde (dqs@dgs.pt)

Nos termos da alínea a) do n.º 2 do artigo 2.º do Decreto Regulamentar n.º 14/2012, de 26 de Janeiro, por proposta conjunta do Departamento da Qualidade na Saúde, do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos e da Ordem dos Médicos, emite a seguinte:

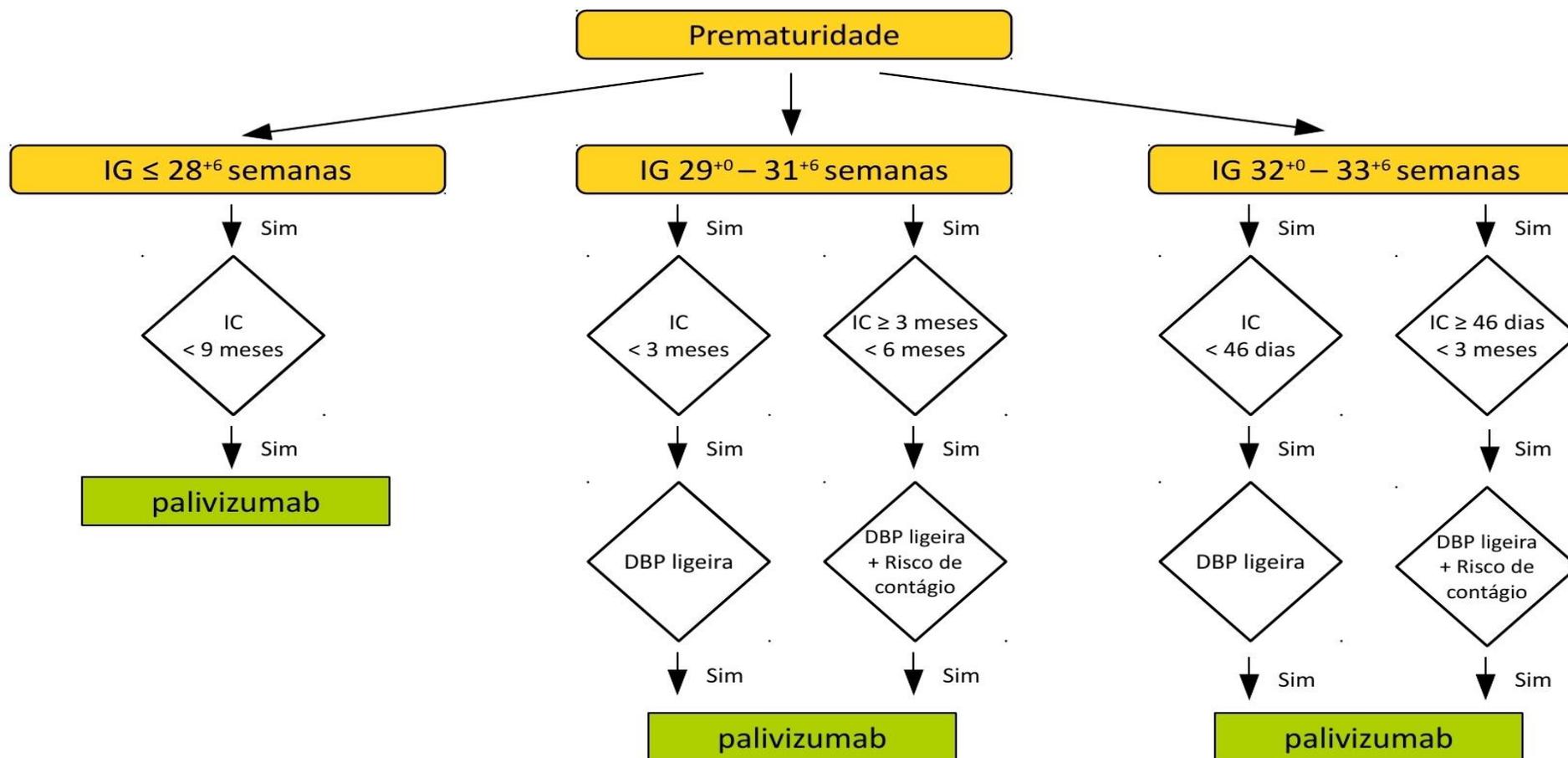
NORMA

1. A prescrição de palivizumab durante a época sazonal de circulação do vírus sincicial respiratório (VSR) está indicada nos seguintes grupos de risco (Anexo I, Quadro I):
 - a) Crianças com cardiopatia hemodinamicamente significativa (CHS), cianótica ou acianótica (Anexo I, Quadro II), com menos de 24 meses de idade cronológica (IC) (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação I)¹⁻³;
 - b) Crianças com hipertensão pulmonar (HTP) moderada ou grave (Anexo I, Quadro II) com menos de 24 meses de idade cronológica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação I)¹⁻³;
 - c) Lactentes até aos 12 meses de idade cronológica com displasia broncopulmonar (DBP) moderada ou grave (Anexo I, Quadro III) (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa)^{1,4-8};
 - d) Lactentes com menos de 9 meses de idade cronológica que nasceram até às 28⁺⁶ semanas de gestação (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação IIa)⁵⁻⁷;
 - e) Lactentes com mais de 3 e menos de 6 meses de idade cronológica que, cumulativamente, nasceram entre as 29⁺⁰ e as 31⁺⁶ semanas de gestação, com displasia broncopulmonar ligeira (Anexo I, Quadro III) e risco elevado de contágio (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)⁵⁻⁷;
 - f) Lactentes com menos de 3 meses de idade cronológica que, cumulativamente, nasceram entre as 29⁺⁰ e as 31⁺⁶ semanas de gestação, com displasia broncopulmonar ligeira (Anexo I, Quadro III) (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)⁵⁻⁷;
 - g) Lactentes com mais de 45 dias e menos de 3 meses de idade cronológica que, cumulativamente, nasceram entre as 32⁺⁰ e as 33⁺⁶ semanas de gestação, com displasia

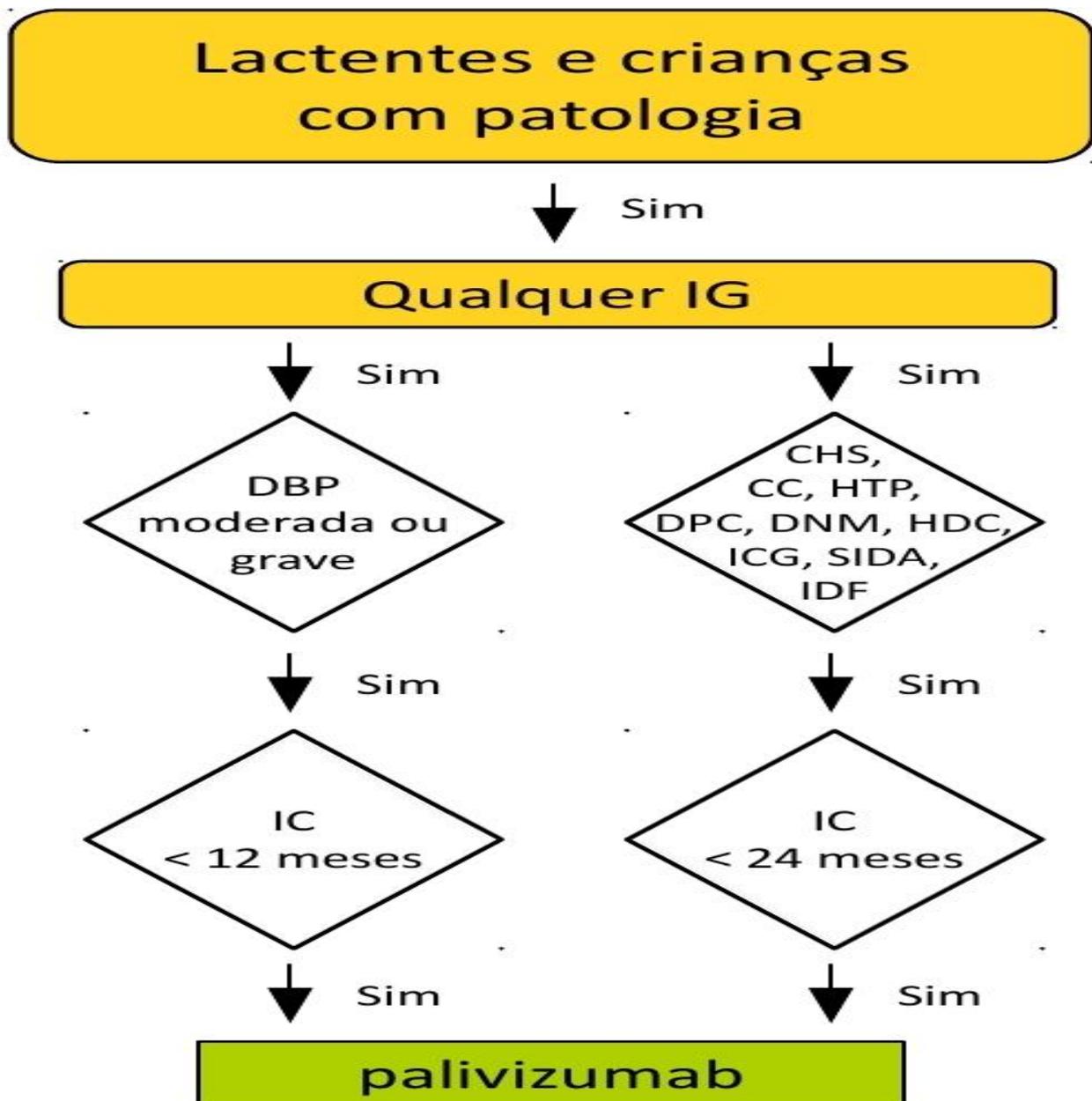
- broncopulmonar ligeira (Anexo I, Quadro III) e risco elevado de contágio (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)⁵⁻⁷;
- h) Lactentes até 45 dias de idade cronológica que, cumulativamente, nasceram entre as 32⁺⁰ e as 33⁺⁶ semanas de gestação, com displasia broncopulmonar ligeira (ver Anexo I, Quadro III) (Nível de Evidência B, Grau de Recomendação IIa)⁵⁻⁷;
 - i) Crianças com doença pulmonar crónica (DPC) de qualquer etiologia, com menos de 24 meses de idade cronológica, que necessitaram de tratamento contínuo (oxigenoterapia, broncodilatadores, diuréticos ou corticoides) nos 6 meses que antecedem a época do vírus sincicial respiratório (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)^{1,6};
 - j) Crianças com doença neuromuscular (DNM) com compromisso respiratório com menos de 24 meses de idade cronológica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)^{1,9,10};
 - k) Crianças com sequelas de hérnia diafragmática congénita grave (i.e., que tiveram necessidade de utilização de prótese ou de oxigenação por membrana extracorpórea - ECMO) com menos de 24 meses de idade cronológica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)¹¹⁻¹⁴;
 - l) Crianças com imunodeficiência combinada grave (ICG), SIDA-doença ou imunodeficiência grave devida a tratamento imunossupressor, com menos de 24 meses de idade cronológica (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)^{1,6};
 - m) Para efeitos da presente Norma, é avaliada a idade da criança à data de 1 de outubro de cada ano civil (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)^{6,15-20}.
2. Por época, a cada criança são prescritas até 5 doses de 15 mg/Kg de palivizumab, por via intramuscular, com periodicidade mensal (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{1,6}.
 3. A primeira dose de palivizumab é prescrita a partir da segunda quinzena de outubro e a última na segunda quinzena de fevereiro seguinte (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)^{6,16}.
 4. Aos recém-nascidos com indicação para profilaxia com palivizumab, que tenham alta na época do vírus sincicial respiratório, deve ser prescrita a primeira dose 48 a 72 horas antes ou imediatamente após a alta (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)^{1,6}.
 5. As crianças sob profilaxia com palivizumab, se reinternadas, devem manter a profilaxia durante o internamento, nas datas previstas (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIa)^{1,6}.
 6. Nas crianças sob profilaxia com palivizumab que contraíam infeção por vírus sincicial respiratório deve manter-se a prescrição nas datas previstas (Nível de Evidência C, Grau de Recomendação IIb)^{1,6}.
 7. Qualquer exceção à Norma é fundamentada clinicamente, com registo no processo clínico.

8. Os algoritmos clínicos

Administração de palivizumab na prematuridade



Administração de palivizumab de acordo com a patologia



Legenda:

CC - Cardiopatia cianótica
 CHS - Cardiopatia hemodinamicamente significativa
 DBP - Displasia broncopulmonar
 DNM - Doença neuromuscular
 DPC - Doença pulmonar crónica

HTP - Hipertensão pulmonar
 IC - Idade cronológica a 1 de outubro
 ICG - Imunodeficiência combinada grave
 IDF - Imunodepressão farmacológica
 IG - Idade gestacional

1. HDC -Hérnia diafragmática congénita adquirida

SIDA -Síndrome de imunodeficiência

9. O instrumento de auditoria clínica

Instrumento de Auditoria Clínica				
Norma " Prescrição de Palivizumab para Prevenção de Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório em Crianças de Risco"				
Unidade:				
Data: __/__/__		Equipa auditora:		
1:Prescrição de Palivizumab				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que é avaliada a idade da criança à data de 1 de outubro de cada ano civil				
Existe evidência de que a prescrição de palivizumab durante a época sazonal de circulação do vírus sincicial respiratório (VSR) está indicada nos seguintes grupos de risco:				
Criança com cardiopatia hemodinamicamente significativa (CHS), cianótica ou acianótica, com menos de 24 meses de idade cronológica				
Crianças com hipertensão pulmonar (HTP) moderada ou grave com menos de 24 meses de idade cronológica				
Lactente até aos 12 meses de idade cronológica com displasia broncopulmonar (DBP) moderada ou grave				
Lactente com menos de 9 meses de idade cronológica que nasceu até às 28 ⁺⁶ semanas de gestação				
Lactente com mais de 3 e menos de 6 meses de idade cronológica que, cumulativamente, nasceu entre as 29 ⁺⁰ e as 31 ⁺⁶ semanas de gestação, com displasia broncopulmonar ligeira e risco elevado de contágio				
Lactente com menos de 3 meses de idade cronológica que, cumulativamente, nasceu entre as 29 ⁺⁰ e as 31 ⁺⁶ semanas de gestação, com displasia broncopulmonar ligeira				
Lactente com mais de 45 dias e menos de 3 meses de idade cronológica que, cumulativamente, nasceu entre as 32 ⁺⁰ e as 33 ⁺⁶ semanas de gestação, com displasia broncopulmonar ligeira e risco elevado de contágio				
Lactente até 45 dias de idade cronológica que, cumulativamente, nasceu entre as 32 ⁺⁰ e as 33 ⁺⁶ semanas de gestação, com displasia broncopulmonar ligeira				
Criança com doença pulmonar crónica (DPC) de qualquer etiologia, com menos de 24 meses de idade cronológica, que necessitou de tratamento contínuo (oxigenoterapia, broncodilatadores, diuréticos ou corticoides) nos 6 meses que antecedem a época do vírus sincicial respiratório				
Criança com doença neuromuscular (DNM) com compromisso respiratório com menos de 24 meses de idade cronológica				
Criança com sequelas de hérnia diafragmática congénita grave (i.e., que teve necessidade de utilização de prótese ou de oxigenação por membrana extracorpórea - ECMO) com menos de 24 meses de idade cronológica				
Criança com imunodeficiência combinada grave (ICG), SIDA-doença ou imunodeficiência grave devida a tratamento imunossupressor, com menos de 24 meses de idade cronológica				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

2:Gestão da Profilaxia de Palivizumab				
Critérios	Sim	Não	N/A	EVIDÊNCIA/FONTE
Existe evidência de que por época, à criança são prescritas até 5 doses de 15 mg/Kg de palivizumab, por via intramuscular, com periodicidade mensal				
Existe evidência de que a primeira dose de palivizumab é prescrita a partir da segunda quinzena de outubro e a última na segunda quinzena de fevereiro seguinte				
Existe evidência de que no recém-nascido com indicação para profilaxia com palivizumab, que tenham alta na época do vírus sincicial respiratório, é prescrita a primeira dose 48 a 72 horas antes ou imediatamente após a alta				
Existe evidência de que a criança sob profilaxia com palivizumab, se reinternada, mantém a profilaxia durante o internamento, nas datas previstas				
Existe evidência de que na criança sob profilaxia com palivizumab que contraia infeção por vírus sincicial respiratório é mantida a prescrição nas datas previstas				
Sub-total	0	0	0	
ÍNDICE CONFORMIDADE	%			

Avaliação de cada padrão: $x = \frac{\text{Total de respostas SIM}}{\text{Total de respostas aplicáveis}} \times 100 = (\text{IQ}) \text{ de } \dots\%$

9. A presente Norma, atualizada com os contributos científicos recebidos durante a discussão pública, revoga a versão de 30/07/2013 e será atualizada sempre que a evolução da evidência científica assim o determine.
10. O texto de apoio seguinte orienta e fundamenta a implementação da presente Norma.



Francisco George
Diretor-Geral da Saúde

TEXTO DE APOIO

Conceito, definições e orientações

- A. Para o efeito de verificação da elegibilidade para a administração de palivizumab, considera-se cardiopatia com repercussão hemodinâmica: quadro clínico de insuficiência cardíaca, má progressão ponderal, hipoxemia e/ou necessidade de tratamento farmacológico (Anexo I, Quadro II).
- B. Para o efeito de verificação da elegibilidade para a administração de palivizumab, consideram-se critérios de DBP ligeira, moderada e grave (Anexo I, Quadro III).
- C. Considera-se que um recém-nascido ou lactente tem risco elevado de contágio se conviver, no domicílio ou em instituição, com crianças em idade pré-escolar (até aos 5 anos).
- D. É recomendada a administração de palivizumab na zona ântero-lateral da coxa, usando as técnicas padrão de assepsia. Se o volume de palivizumab a administrar for superior a 1 ml deve ser dividido por mais de um local de injeção²¹.
- E. O palivizumab não interfere com a resposta às vacinas e a administração destas não deve ser alterada. Pode ser administrado simultaneamente com vacinas, desde que noutra membro²¹.
- F. Foram descritas reações alérgicas após a administração de palivizumab, incluindo casos muito raros de anafilaxia e choque anafilático. Devem estar disponíveis, para uso imediato, medicamentos para o tratamento de reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia e choque anafilático²¹.
- G. Se surgir um surto por VSR numa unidade de cuidados intensivos neonatais ou pediátricos, devem ser instituídas as medidas padronizadas para controlo de infeção²².
- H. A adoção de medidas higiénicas de prevenção de infeções respiratórias é a atitude com relação custo-benefício mais favorável (Nível de Evidência A, Grau de Recomendação I)^{22, 23}. Na alta hospitalar, os pais ou cuidadores devem ser instruídos na adoção de medidas preventivas do contágio (Anexo I, Quadro IV):
- 1) Lavar as mãos, cuidadosa e frequentemente;
 - 2) Lavar sempre as mãos antes de tocar no lactente;
 - 3) Lavar sempre as mãos depois de se ter assoado;
 - 4) Familiares e conviventes que apresentem sintomas de infeção respiratória devem proteger o nariz e a boca com o antebraço quando tosse ou espirram. Nestas circunstâncias, os familiares e conviventes devem usar proteção buconasal quando se aproximam ou cuidam do lactente e não devem beijá-lo;
 - 5) Todos os familiares e conviventes diretos devem ser vacinados contra a gripe sazonal.
- I. As creches, infantários, amas e outras instituições com funções similares que cuidam de lactentes devem ser incentivadas a adotar medidas preventivas de infeções respiratórias (Anexo I, Quadro V)²³:

- 1) Lavar as mãos, cuidadosa e frequentemente;
 - 2) Secar as mãos com toalhas de papel ou secadores de ar, não com toalhas de pano;
 - 3) Proteger o nariz e a boca com o antebraço ao tossir ou espirrar;
 - 4) Ter lenços de papel facilmente disponíveis. Não partilhar a sua utilização. Não usar lenços de pano;
 - 5) Depois de se assoar, lavar as mãos ou desinfetá-las com solução antisséptica de base alcoólica (SABA);
 - 6) Promover o arejamento e exposição solar das salas;
 - 7) Dar preferência a atividades ao ar livre;
 - 8) Espaçar os colchões onde os lactentes e outras crianças mais velhas dormem a sesta;
 - 9) Todos os brinquedos devem ser lavados e desinfetados com solução apropriada;
 - 10) Lavar frequentemente as maçanetas das portas, prateleiras ao nível das crianças, grades de berços e de camas e outras peças de mobiliário manipulado por crianças.
- J. As unidades de saúde responsáveis pela prescrição, disponibilização e administração de palivizumab são definidas em Norma Organizacional específica.

Fundamentação

A. Epidemiologia

- 1) O VSR apresenta uma distribuição mundial ²⁴:
 - a) Aos 2 anos de idade a primeira infeção ocorreu quase universalmente, com o pico de incidência nos lactentes entre os 2 e os 6 meses;
 - b) A infeção primária pelo VSR é raramente assintomática e estima-se que até 40% dos lactentes infetados desenvolvam bronquiolite ou pneumonia. É responsável por 30 a 90% dos casos de bronquiolite e até 50% dos internamentos por pneumonia durante o primeiro ano de vida. A bronquiolite ocorre predominantemente em lactentes saudáveis, nascidos de termo, e é maioritariamente uma doença de gravidade ligeira, autolimitada, de tratamento ambulatorio.
- 2) Nas regiões de clima temperado, de que Portugal é exemplo, a circulação de VSR tem um padrão sazonal, ocorrendo o pico nos meses do outono e inverno, quando as condições atmosféricas, de temperatura e humidade, e a menor intensidade da radiação ultravioleta lhe possibilitam a propagação nas gotículas de secreções respiratórias e a sobrevivência em superfícies contaminadas. Nestas regiões, os surtos de infeção a VSR duram 3 a 5 meses. Os picos dos surtos em anos consecutivos podem ser separados por intervalos mais curtos (7 a 12 meses) ou mais longos (13 e 15 meses). Aos intervalos mais curtos correlaciona-se

positivamente um aumento do número de hospitalizações por bronquiolite e pneumonia. O subtipo A do VSR é responsável por surtos anuais e é mais virulento do que o subtipo B, que origina surtos a cada 2 a 3 anos^{6, 15 - 20,24};

- 3) A magnitude do impacto do VSR no sistema de saúde é ilustrada pela sua distribuição universal e pela proporção de infeções respiratórias baixas (IRB) por ele causadas na infância, particularmente nos lactentes²⁴:
 - a) Estima-se que em 2005 tenham ocorrido, a nível mundial, cerca de 33,8 milhões de episódios de IRB provocada pelo VSR (IC95% 19,3 - 46,2) em crianças menores de 5 anos, sendo a sua incidência nos países em vias de desenvolvimento o dobro da ocorrida nos países desenvolvidos;
 - b) Aquela estimativa representaria cerca de 22% de todos os episódios de IRB em crianças jovens. Uma proporção substancial da morbilidade associada ao VSR ocorre nos lactentes, grupo etário onde terá uma incidência duas a três vezes superior ao genericamente calculado para todo o grupo dos 0 aos 5 anos;
 - c) Também se estima que em 2005 3,4 milhões de menores de 5 anos (IC95% 2,8 - 4,3) tenham necessitado de hospitalização por IRB a VSR e entre 66000 e 199000 tenham morrido, 99% dos quais em países em vias de desenvolvimento.

B. Palivizumab:

- 1) O palivizumab é um anticorpo monoclonal humanizado IgG1K dirigido para um epítoto no local antigénico A da proteína de fusão do VSR. Este anticorpo monoclonal humanizado é composto por sequências de anticorpos humanos (95 %) e murinos (5 %). Possui atividade neutralizante e inibitória de fusão contra o subtipo A e estirpes B do VSR e é 50 a 100 vezes mais potente do que a imunoglobulina hiperimmune anti-VSR²¹.

C. Cardiopatias:

- 1) Nas crianças com cardiopatia com fluxo pulmonar aumentado verificam-se alterações patofisiológicas que incluem aumento da perfusão pulmonar que condiciona um aumento do volume do pulmão, aumento da pressão pulmonar, aumento da pressão capilar pulmonar e da pressão na aurícula esquerda^{2, 3, 25}:
 - a) Essas alterações levam, por um lado, a um aumento da resistência das vias respiratórias e, por outro, a uma diminuição da distensibilidade pulmonar, com uma conseqüente diminuição da taxa de ventilação/perfusão, hipoxia e edema alveolar.
- 2) Nas crianças com cardiopatia congénita e diminuição do fluxo pulmonar a perfusão pulmonar está diminuída, o que condiciona uma diminuição do volume do pulmão, e as vias aéreas são habitualmente mais hipoplásicas^{2, 3, 25}.

- a) Há um aumento da taxa de ventilação/perfusão com aumento do espaço morto, o que conduz a hipoxia, obstrução secundária das vias aéreas pequenas e consequente aumento da resistência ventilatória;
- b) O impacto de uma infeção adicional por VSR é muito maior em ambos os cenários. Havendo um compromisso cardiorrespiratório de base e alterações na taxa de ventilação/perfusão, a capacidade funcional respiratória destas crianças fica ainda mais comprometida, sendo por isso frequente o aumento da morbilidade neste grupo particular, além de poder potenciar a evolução da HTP nas cardiopatias com esta tendência.

D. Prematuridade e displasia broncopulmonar:

- 1) Apesar de o maior número de internamentos hospitalares por IRB por VSR ocorrer em crianças de termo sem fatores de risco prévios, é no grupo de crianças nascidas prematuras ou com patologia crónica subjacente, nomeadamente DBP ou CHS, que se verifica a maior taxa e duração de hospitalização^{6, 15 - 20, 24}:
 - a) Na criança nascida pré-termo, com ou sem DBP, a infeção por VSR evolui mais frequentemente para um quadro de bronquiolite grave, com broncospasmo acentuado, hipoxia moderada a grave e hipercapnia;
 - b) Complicações, incluindo HTP e compromisso cardiovascular com necessidade de terapêutica inotrópica, bem como a sobreinfeção bacteriana são também mais frequentes neste grupo de risco.
- 2) O principal fator que contribui para a gravidade da IRB por VSR na criança nascida pré-termo é a sua imaturidade pulmonar, caracterizada por volumes pulmonares e área de troca alvéolo-capilar reduzidos, vias aéreas de menor diâmetro e espessamento das paredes alveolares e do espaço intersticial^{26, 27}:
 - a) Por outro lado, as suas vias aéreas, especialmente quando sujeitas a ventilação mecânica prolongada e a manobras repetidas de aspiração, apresentam lesões traumáticas com disrupção do endotélio, o que facilita a invasão por micro-organismos patogénicos;
 - b) Por fim, o sistema imunitário destas crianças é imaturo, com níveis baixos de anticorpos circulantes, imunidade celular e capacidade de eliminação viral diminuídas;
 - c) A maior incidência de apneia associada à infeção por VSR na criança prematura, independentemente da IC, poderá estar relacionada com imaturidade do centro respiratório e hipersensibilidade dos recetores laríngeos associados à infeção.
- 3) Um ensaio clínico aleatorizado com dupla ocultação, de elevada qualidade, envolvendo 1502 crianças nascidas prematuras, com IC <6 meses ou com DBP e IC <24 meses, demonstrou uma redução significativa na taxa de admissão hospitalar por infeção por VSR no grupo que recebeu palivizumab, comparado com o grupo de placebo (4,8% vs. 10,6%)⁷:

- a) Verificou-se menor taxa de hospitalização nas crianças prematuras sem DBP (1,8% vs. 8,1%) e com DBP (7,9% vs. 12,8%). Das crianças hospitalizadas com infeção por VSR, o grupo que recebeu palivizumab teve menos dias de internamento, de aumento das necessidades de oxigénio e de doença moderada a grave;
 - b) Não se verificou diferença significativa no número de dias de internamento em cuidados intensivos ou de ventilação assistida e o estudo não teve potência suficiente para avaliar a eficácia do palivizumab na prevenção da admissão em cuidados intensivos ou da morte.
- 4) Uma metanálise conclui que a profilaxia com palivizumab é eficaz na redução da hospitalização por infeção por VSR nas crianças nascidas pré-termo com ou sem DBP⁸. São ainda necessários estudos longitudinais que avaliem os efeitos da profilaxia da infeção por VSR com palivizumab na morbidade e mortalidade a longo prazo.

E. Infeção por VSR e asma:

- 1) Um estudo de coorte analisou a associação entre a hospitalização por infeção por VSR e por asma, em 8 280 pares de gémeos dinamarqueses nascidos entre 1994 e 2000²⁸:
 - a) Verificou-se uma associação bidirecional entre a infeção por VSR e a asma: à infeção grave por VSR associa-se um aumento de curta duração do risco de asma, sugerindo a indução de hiper-reatividade brônquica transitória; a presença de asma está associada a suscetibilidade aumentada e persistente para infeção grave por VSR, sugerindo que um fator do hospedeiro, provavelmente genético, é responsável pela gravidade da primeira infeção por VSR.

F. Doença pulmonar crónica:

- 1) O risco de hospitalização devida a IRB por VSR não está bem quantificado em crianças com DPC não relacionada com a prematuridade, nomeadamente por malformações pulmonares, doença pulmonar intersticial, pneumonite de aspiração recorrente ou obstrução grave da via aérea superior;
- 2) Os estudos sobre o uso de palivizumab em crianças com fibrose quística são inconclusivos. No entanto, a profilaxia com palivizumab pode ser benéfica em crianças com DPC, pelo risco elevado de infeção grave por VSR^{29, 30}.

G. Doenças neuromusculares:

- 1) As crianças com DNM têm risco acrescido de apneia e de falência respiratória por IRB, devido à fraqueza muscular, reduzida capacidade funcional residual e deformidade da coluna vertebral (que comprometem a ventilação) e ao risco de aspiração associado à disfagia e ao refluxo gastroesofágico^{9, 31};

- 2) O risco de hospitalização por infeção por VSR pode duplicar quando à prematuridade se associa uma DNM, apresentando um risco acrescido de internamento em cuidados intensivos, necessidade de ventilação assistida e morte^{9, 31};
- 3) Apesar de não haver ensaios clínicos nem grandes estudos observacionais abordando a profilaxia com palivizumab nestas condições raras, os estudos publicados recomendam o seu uso em crianças com DNM, baseado na fisiopatologia e na evidência de risco acrescido^{9, 31}.

H. Patologia cirúrgica:

- 1) Embora existam estudos sobre a incidência e a gravidade das IRB virais, particularmente as devidas ao VSR, em crianças com patologia cirúrgica neonatal, poucos abordam a prevenção com palivizumab¹¹⁻¹³:
 - a) As patologias mais estudadas são a hérnia diafragmática congénita e a atresia do esófago. Em grandes séries de acompanhamento, prospetivo ou histórico, de crianças sobreviventes à correção cirúrgica neonatal de hérnia diafragmática congénita, verifica-se uma maior incidência de IRB virais, identificando-se como principais indicadores de risco acrescido a necessidade de utilização de prótese diafragmática na correção cirúrgica e a necessidade de suporte vital com ECMO. A maioria dos estudos refere que o período de maior risco e gravidade das IRB é o primeiro ano de vida;
 - b) Os estudos que abordam a utilização de palivizumab baseiam-se na comparação observacional, contemporânea ou histórica, de pequenas séries, não existindo ensaios clínicos envolvendo crianças com esta patologia. Estes estudos assinalam a diminuição aparente da incidência e gravidade da IRB por VSR se for feita profilaxia com palivizumab e recomendam o seu uso nos casos de maior risco.
- 2) Existe apenas um estudo que aborda especificamente o risco de IRB por VSR em crianças sobreviventes à correção de atresia do esófago, mas não existem estudos experimentais ou observacionais sobre a profilaxia com palivizumab³²:
 - a) Os estudos atribuem a morbilidade respiratória às complicações próprias da doença de base e não às IRB virais;
 - b) No estudo referido, é assinalada uma razão ajustada das taxas de incidência de hospitalização por IRB por VSR de 2,83 (1,64–4,93);
 - c) É reconhecida a possibilidade de evolução secundária para DPC, o que pode colocar estas crianças em risco acrescido de IRB por VSR e, em casos concretos, torná-las elegíveis para a profilaxia com palivizumab.

I. Imunodeficiência:

- 1) As crianças com imunodeficiência congénita ou adquirida têm um risco significativamente elevado de IRB grave nos primeiros meses de vida. Embora as IRB virais sejam potencialmente

mais graves nas crianças com défice da imunidade celular, são mais frequentes nas crianças com défices da imunidade humoral^{30,31};

- 2) Estudos observacionais em crianças infetadas pelo VIH, quer em África quer nos Estados Unidos da América, mostraram maior incidência e maior gravidade da infeção por VSR em crianças VIH positivas^{30,31};
- 3) Uma metanálise de estudos observacionais sobre a efetividade da profilaxia com palivizumab em crianças com tumores sólidos mostrou a sua utilidade clínica, sendo 12 o *number needed to treat* (NNT) para evitar uma morte devida a infeção VSR. O mesmo NNT foi estimado num modelo de simulação do uso de palivizumab em crianças submetidas a transplante de medula óssea, mas não existem ensaios clínicos nem estudos observacionais referentes a esta utilização^{30,31,33}.

J. Resultados dos estudos custo-benefício:

- 1) Estudos internacionais mostram grande disparidade de resultados, variando com os critérios de avaliação, condições geográficas e socioeconómicas das populações estudadas;
- 2) Os estudos de maior dimensão e qualidade encontram uma relação custo-efetividade favorável em alguns subgrupos de risco acrescido, como cardiopatias, DBP e prematuridade. As avaliações do custo-efetividade da profilaxia com palivizumab são inconsistentes e devem ser interpretados com cuidado; é recomendado que cada país elabore as suas normas de prescrição^{5,8,22};
- 3) Não há estudos que permitam determinar a relação custo-benefício do palivizumab em Portugal.

Avaliação

- A. A avaliação da implementação da presente Norma é contínua, executada a nível local, regional e nacional, através de processos de auditoria interna e externa.
- B. A parametrização dos sistemas de informação para a monitorização e avaliação da implementação e impacte da presente Norma é da responsabilidade das administrações regionais de saúde e dos dirigentes máximos das unidades prestadoras de cuidados de saúde.
- C. A efetividade da implementação da presente Norma nos cuidados hospitalares e a emissão de diretivas e instruções para o seu cumprimento é da responsabilidade das direções clínicas dos hospitais.
- D. A implementação da presente Norma pode ser monitorizada e avaliada através dos seguintes indicadores:
 - i. Percentagem (%) de crianças < 24 meses com prescrição de palivizumab de acordo com o ponto 1 alíneas a, b, i, j, k, l da presente Norma

- (i) Numerador: N.º de crianças <24 meses com os fatores de risco pela infeção por VSR de acordo com o ponto 1 alíneas a, b, i, j, k, l da Norma com prescrição de palivizumab
- (ii) Denominador: N.º total de crianças <24 meses com os fatores de risco pela infeção por VSR de acordo com o ponto 1 alíneas a, b, i, j, k, l da Norma
- ii. Percentagem de crianças com IG ≤ 28 semanas e IC < 9 meses com prescrição de palivizumab
 - (i) Numerador: N.º de crianças com IG ≤ 28 semanas e IC < 9 meses com prescrição de palivizumab
 - (ii) Denominador: N.º total de crianças com IG ≤ 28 semana e IC < 9 meses
- iii. Percentagem (%) de crianças com IG 29⁺⁰ – 31⁺⁶ de IC ≤ 6 meses e com DBP ligeira com prescrição de palivizumab
 - (i) Numerador: N.º de crianças com IG 29⁺⁰ – 31⁺⁶ de IC ≤ 6 meses e com DBP ligeira com prescrição de palivizumab
 - (ii) Denominador: N.º total de crianças com IG 29⁺⁰ – 31⁺⁶ de IC ≤ 6 meses e com DBP ligeira
- iv. Percentagem (%) de crianças < 12 meses com DBP moderada ou grave com prescrição de palivizumab
 - (i) Numerador: N.º de crianças < 12 meses com DBP moderada ou grave com prescrição de palivizumab
 - (ii) Denominador: N.º total de crianças < 12 meses com DBP moderada ou grave
- v. Percentagem (%) de crianças com prescrição de palivizumab de acordo com a idade cronológica a 1 de outubro de cada ano civil
 - (i) Numerador: N.º de crianças com prescrição de palivizumab de acordo com idade cronológica a 1 de outubro de cada ano civil
 - (ii) Denominador: N.º total de crianças com fatores de risco pela infeção por VSR de acordo com idade cronológica a 1 de outubro de cada ano civil
- vi. Custo do tratamento por utente
 - (i) Numerador: Custos totais do tratamento com palivizumab
 - (ii) Denominador: N.º de crianças tratados com palivizumab

Comité Científico

A. A presente Norma foi elaborada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde, do Programa de Prevenção e Controlo de Infeções e de Resistência aos Antimicrobianos e do Conselho para Auditoria e Qualidade da Ordem dos Médicos, através dos seus

Colégios de Especialidade, ao abrigo do protocolo existente entre a Direção-Geral da Saúde e a Ordem dos Médicos.

- B. A proposta da presente Norma foi elaborada por Hélder Ornelas (coordenação científica), Almerinda Barroso, Ana Carriço, António Matos, Daniel Virella, Gustavo Rocha e Isabel Santos.
- C. Todos os peritos envolvidos na elaboração da presente Norma cumpriram o determinado pelo Decreto-Lei n.º 14/2014 de 22 de janeiro, no que se refere à declaração de inexistência de incompatibilidades.
- D. A avaliação científica do conteúdo final da presente Norma foi efetuada no âmbito do Departamento da Qualidade na Saúde.

Coordenação Executiva

Na elaboração da presente Norma a coordenação executiva foi assegurada por Cristina Martins d'Arrábida, do Departamento da Qualidade na Saúde da Direção-Geral da Saúde.

Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas

Pelo Despacho n.º 7584/2012, do Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Saúde, de 23 de maio, publicado no Diário da República, 2.ª série, n.º 107, de 1 de junho de 2012, a Comissão Científica para as Boas Práticas Clínicas tem como missão a validação científica do conteúdo das Normas de Orientação Clínica emitidas pela Direção-Geral da Saúde. Nesta Comissão, a representação do Departamento da Qualidade na Saúde é assegurada por Henrique Luz Rodrigues.

Siglas/Acrónimos

Sigla/Acrónimo	Designação
CHS	Cardiopatía hemodinamicamente significativa
DBP	Displasia broncopulmonar
DNM	Doença neuromuscular
DPC	Doença pulmonar crónica
ECMO	Oxigenação por membrana extracorpórea
HTP	Hipertensão pulmonar
IC	Idade cronológica
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICG	Imunodeficiência combinada grave
IG	Idade gestacional
IgG	Imunoglobulina G
IRB	Infeção respiratória baixa
NNT	<i>Number needed to treat</i>
SIDA	Síndrome de imunodeficiência adquirida
VIH	Vírus de imunodeficiência humana
VNI	Ventilação não invasiva
VPP	Ventilação por pressão positiva
VSR	Vírus sincicial respiratório

Referências Bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. *Policy statements - Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections*. Pediatrics. 2009 Dec;124(6):1694-701.
2. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al; *Cardiac Synagis Study Group*. *Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease*. J Pediatr. 2003 Oct;143(4):532-40.
3. Resch B, Michel-Behnke I. *Respiratory syncytial virus infections in infants and children with congenital heart disease: update on the evidence of prevention with palivizumab*. Curr Opin Cardiol. 2013 Jan;28(2):85-91.
4. Ehrenkranz R, Walsh M, Vohr B, Jobe A, Wright L, Fannaroff A, Wrage L, Poole K. *Validation of the National Institutes of Health Consensus definition of Bronchopulmonary Dysplasia*. Pediatrics 2005; 116: 1353-1360.
5. Wang D, Bayliss S, Meads C. *Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses*. Health Technol Assess. 2011 Jan;15(5):iii-iv, 1-124.
6. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. *Statement on immunisation for Respiratory Syncytial Virus*. London: Department of Health; Oct 2010. Updated Dec 2010.
7. 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 Sep;102:531.
8. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. *Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children*. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Apr 30;4:CD006602.
9. Wilkesmann A, Ammann RA, Schildgen O, Eis-Hübinger AM, Müller A, Seidenberg J, Stephan V, Rieger C, Herting E, Wygold T, Hornschuh F, Groothuis JR, Simon A; DSM RSV Ped Study Group. *Hospitalized children with respiratory syncytial virus infection and neuromuscular impairment face an increased risk of a complicated course*. Pediatr Infect Dis J. 2007 Jun;26(6):485-91.
10. Simon A, Prusseit J, Müller A. *Respiratory syncytial virus infection in children with neuromuscular impairment*. Open Microbiol J. 2011;5:155-8.
11. Muratore CS, Kharasch V, Lund DP, Sheils C, Friedman S, Brown C, et al. *Pulmonary morbidity in 100 survivors of congenital diaphragmatic hernia monitored in a multidisciplinary clinic*. J Pediatr Surg. 2001 Jan;36(1):133-40.
12. Jaillard SM, Pierrat V, Dubois A, Truffert P, Lequien P, Wurtz AJ, et al. *Outcome at 2 years of infants with congenital diaphragmatic hernia: a population-based study*. Ann Thorac Surg. 2003 Jan;75(1):250-6.

13. Valfrè L, Braguglia A, Conforti A, Morini F, Trucchi A, Iacobelli BD, et al. *Long term follow-up in high-risk congenital diaphragmatic hernia survivors: patching the diaphragm affects the outcome.* J Pediatr Surg. 2011 Jan;46(1):52-6.
14. Basek P, Bajrami S, Straub D, Moeller A, Baenziger O, Wildhaber J, et al. *The pulmonary outcome of long-term survivors after congenital diaphragmatic hernia repair.* Swiss Med Wkly. 2008 Mar 22;138(11-12):173-9.
15. Murphy B, Phelan PD, Jack I, Uren E. *Seasonal pattern in childhood viral lower respiratory tract infections in Melbourne.* Med J Aust. 1980 Jan 12;1(1):22-4.
16. Blanco del Val A, Eiros Bouza JM, Mayo Iscar A, Bachillar Luque MR, Blanco del Val B, Sánchez Porto A, et al. *Respiratory Syncytial Virus infection: a decade of contributions.* Infez Med. 2012 Sep;20(3):169-75.
17. Alonso A, Andres JM, Garmendia JR, Diez I, Gil JM, Ardura J. *Bronchiolitis due to respiratory syncytial virus in hospitalized children: a study of seasonal rhythm.* Acta Paediatr. 2007 May;96(5):731-5.
18. Terletskaia-Ladwig E, Enders G, Schalasta G, Enders M. *Defining the timing of respiratory syncytial virus (RSV) outbreaks: an epidemiological study.* BMC Infect Dis. 2005 Mar 31;5:20.
19. Boeck KD. *Respiratory syncytial virus bronchiolitis: clinical aspects and epidemiology.* Monaldi Arch Chest Dis. 1996 Jun;51(3):210-3.
20. Yusuf S, Piedimonte G, Auais A, Demmler G, Krishnan S, Van Caesele P, et al. *The relationship of meteorological conditions to the epidemic activity of respiratory syncytial virus.* Epidemiol Infect. 2007 Oct;135(7):1077-90.
21. Synagis [Resumo das Características do Medicamento]. Campoverde di Aprilia, Itália: AbbVie, Lda [acesso em 8 abril 2013]. Disponível em [http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR - Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf).
22. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics. 2014 Aug;134(2):e620-38.
23. Ministry of Health, Community Care Facilities Branch. Victoria, BC. Canada. Preventing Illness in Child Care Settings. Revised 2003 [acesso em 8 abril 2013]. Disponível em <http://www.health.gov.bc.ca/library/publications/year/2003/com018.pdf>
24. 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. 2010 May 1;375(9725):1545-55.
25. Hussman JM, Lanctôt KL, Paes B. *The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence.* J Med Econ. 2013;16(1):115-24.

- 26.Langston C, Kida K, Reed M, Thurlbeck W. *Human lung growth in late gestation and in the newborn*. Am Rev Respir Dis 1984; 129: 607-613.
- 27.Resch B, Kurath S, Manzoni P. *Epidemiology of respiratory syncytial virus infection in preterm infants*. The Open Microbiology J 2011; 5 (Supl 2-M3): 135-143.
- 28.Thomsen SF, van der Sluis S, Stensballe LG, Posthuma D, Skytthe A, Kyvik KO, et al. *Exploring the association between severe respiratory syncytial virus infection and asthma: a registry-based twin study*. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Jun 15;179(12):1091-7.
- 29.Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ, McKoy NA. *Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis*. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15;2:CD007743.
- 30.Thorburn K. *Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection*. Arch Dis Child 2009;94:99-103.
- 31.Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt K. *Respiratory hospitalizations and respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations*. Eur J Pediatr. 2012; 171(5):833-41.
- 32.Kristensen K, Hjuler T, Ravn H, Simões EA, Stensballe LG. *Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study*. Clin Infect Dis 2012;54(6):810-7.
- 33.Paes B, Manzoni P. *Special populations: Do we need evidence from randomized controlled trials to support the need for respiratory syncytial virus prophylaxis?* Early Hum Dev 2011;87S:S55-8.

ANEXOS

Anexo I - Quadros

Quadro I - Grupos de risco com indicação para profilaxia com palivizumab

Idade Cronológica em 1 de Outubro	Idade Gestacional ao nascimento (em semanas ^{+dias})			
	≤ 28 ⁺⁶	29 ⁺⁰ - 31 ⁺⁶	32 ⁺⁰ - 33 ⁺⁶	Qualquer idade gestacional
< 46 dias				
<3 meses				
<6 meses				
<9 meses				
<12 meses				
<24 meses				

Fonte: Adaptação de Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Statement on immunisation for Respiratory Syncytial Virus. London: Department of Health; Oct 2010. Updated Dec 2010.

- - Todos os lactentes.
- - Lactentes que tiveram DBP ligeira.
- - Lactentes que tiveram DBP ligeira e têm risco elevado de contágio.
- - Lactentes que tiveram DBP moderada ou grave.
- - Latentes e crianças com cardiopatia hemodinamicamente significativa (cianótica ou acianótica), hipertensão pulmonar moderada ou grave, doença pulmonar crónica sob tratamento contínuo nos 6 meses anteriores, doença neuromuscular com compromisso respiratório, sequelas de hérnia diafragmática congénita grave, imunodeficiência combinada grave, SIDA-doença ou imunodeficiência grave devida a tratamento imunossupressor.

Quadro II – Indicações para palivizumab nas cardiopatias

Com indicação para palivizumab	Sem indicação para palivizumab
<p>Insuficiência cardíaca sob tratamento farmacológico</p> <p>Hipertensão pulmonar moderada ou grave</p> <p>Cardiopatía cianótica</p> <p>Arritmias com compromisso hemodinâmico</p> <p>Cardiopatía que mantém necessidade de tratamento farmacológico após intervenção cirúrgica</p>	<p>Cardiopatias hemodinamicamente não significativas:</p> <p>Comunicação interauricular</p> <p>Comunicação interventricular sem necessidade de tratamento farmacológico</p> <p>Estenose pulmonar</p> <p>Estenose aórtica não complicada</p> <p>Coartação da aorta</p> <p>Persistência do canal arterial</p> <p>Cardiopatía sem necessidade de tratamento farmacológico após correção cirúrgica</p> <p>Cardiomiopatía sem necessidade de tratamento farmacológico</p>

Fonte: Adaptação de American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statements - Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics. 2009 Dec;124(6):1694-701.

Quadro III – Classificação da gravidade da displasia broncopulmonar

Classificação da gravidade da displasia broncopulmonar	
DBP Grave	<p>< 32 SG; FiO₂ > 0,3 e/ou VPP/VNI às 36 semanas de Idade pós-menstrual ou na alta</p> <p>≥ 32 SG; FiO₂ > 0,3 e/ou VPP/VNI aos 56 dias de IC ou na alta</p>
DBP Moderada	<p>< 32 SG; FiO₂ < 0,3 e/ou VPP/VNI às 36 semanas de Idade pós-menstrual ou na alta</p> <p>≥ 32 SG; FiO₂ < 0,3 aos 56 dias de IC ou na alta</p>
DBP Ligeira	FiO ₂ > 0,21 até aos 28 dias de IC

Fonte: Adaptação de Ehrenkranz R, Walsh M, Vohr B, Jobe A, Wright L, Fannaroff A, Wrage L, Poole K. Validation of the National Institutes of Health Consensus definition of Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatrics 2005; 116: 1353-1360.

Quadro IV – Recomendações para a prevenção intrafamiliar de infeções respiratórias

Lavar as mãos, cuidadosa e frequentemente
Lavar sempre as mãos antes de tocar no lactente
Lavar sempre as mãos depois de se ter assoado
Famíliares e conviventes que apresentem sintomas de infeção respiratória devem proteger o nariz e a boca com o antebraço quando tossirem ou espirram. Nestas circunstâncias, os familiares e conviventes devem usar proteção buconasal quando se aproximam ou cuidam do lactente e não devem beijá-lo
Todos os familiares e conviventes diretos devem ser vacinados contra a gripe sazonal

Fonte: Adaptação de Ministry of Health, Community Care Facilities Branch. Victoria, BC. Canada. *Preventing Illness in Child Care Settings*. Revised 2003 [acesso em 8 abril 2013]. Disponível em <http://www.health.gov.bc.ca/library/publications/year/2003/com018.pdf>

Quadro V - Recomendações para a prevenção de infeções respiratórias em infantários, creches, amas e outras instituições com funções similares

Lavar as mãos, cuidadosa e frequentemente
Secar as mãos com toalhas de papel ou secadores de ar, não com toalhas de pano
Proteger o nariz e a boca com o antebraço ao tossir ou espirrar
Ter lenços de papel facilmente disponíveis. Não partilhar a sua utilização. Não usar lenços de pano.
Depois de se assoar, lavar as mãos ou desinfetá-las com soluto de base alcoólica
Promover o arejamento e exposição solar das salas
Dar preferência a atividades ao ar livre
Espaçar os colchões onde os lactentes e outras crianças mais velhas dormem a sesta
Todos os brinquedos devem ser frequentemente lavados e desinfetados com solução apropriada
Lavar frequentemente as maçanetas das portas, prateleiras ao nível das crianças, grades de berços e de camas e outras peças de mobiliário manipulado por crianças

Fonte: Adaptação de Ministry of Health, Community Care Facilities Branch. Victoria, BC. Canada. *Preventing Illness in Child Care Settings*. Revised 2003 [acesso em 8 abril 2013]. Disponível em <http://www.health.gov.bc.ca/library/publications/year/2003/com018.pdf>