

Ministerul Sănătății Publice
Comisia Consultativă de
Pediatrie și Neonatologie

**Colegiul Medicilor
din România**

**Asociația de Neonatologie
din România**

Profilaxia infecției cu virus respirator sincițial (VRS)

COLECȚIA GHIDURI CLINICE PENTRU NEONATOLOGIE

Ghidul 03/Revizia 0

8.12.2009

Publicat de Asociația de Neonatologie din România

Editor: Maria Livia Ognean

© Asociația de Neonatologie din România, 2011

Grupul de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor încurajează schimbul liber și punerea la dispoziție în comun a informațiilor și dovezilor cuprinse în acest ghid, precum și adaptarea lor la condițiile locale.

Orice parte din acest ghid poate fi copiată, reprodusă sau distribuită, fără permisiunea autorilor sau editorilor, cu respectarea următoarelor condiții: (a) ghidul sau fragmentul să nu fie copiat, reprodus, distribuit sau adaptat în scopuri comerciale, (b) persoanele sau instituțiile care doresc să copieze, reproducă sau distribuie ghidul sau fragmente din acestea, să informeze Asociația de Neonatologie din România și (c) Asociația de Neonatologie din România să fie menționată ca sursă a acestor informații în toate copile, reproducerea sau distribuția materialului.

Acest ghid a fost aprobat de Ministerul Sănătății Publice prin Ordinul nr. din și de Colegiul Medicilor prin documentul nr. din și de Asociația de Neonatologie din România în data de

Precizări

Ghidurile clinice pentru Neonatologie sunt elaborate cu scopul de a ajuta personalul medical să ia decizii privind îngrijirea nou-născuților. Acestea prezintă recomandări de bună practică medicală clinică bazate pe dovezi publicate (literatura de specialitate) recomandate a fi luate în considerare de către medicii neonatologi și pediatri și de alte specialități, precum și de celelalte cadre medicale implicate în îngrijirea tuturor nou-născuților.

Deși ghidurile reprezintă o fundamentare a bunei practici medicale bazate pe cele mai recente dovezi disponibile, ele nu intenționează să înlocuiască raționamentul practicianului în fiecare caz individual. Decizia medicală este un proces integrativ care trebuie să ia în considerare circumstanțele individuale și opțiunea pacientului sau, în cazul nou-născutului, a părinților, precum și resursele, caracteristicile specifice și limitările instituțiilor medicale. Se așteaptă ca fiecare practician care aplică recomandările în scop diagnostic, terapeutic sau pentru urmărire, sau în scopul efectuării unei proceduri clinice particulare să utilizeze propriul raționament medical independent în contextul circumstanțial clinic individual, pentru a decide orice îngrijire sau tratament al nou-născutului în funcție de particularitățile acestuia, opțiunile diagnostice și curative disponibile.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid au depus eforturi pentru ca informațiile conținute în ghid să fie corecte, redate cu acuratețe și susținute de dovezi. Date fiind posibilitatea erorii umane și/sau progresele cunoștințelor medicale, autorii nu pot și nu garantează că informația conținută în ghid este în totalitate corectă și completă. Recomandările din acest ghid clinic sunt bazate pe un consens al autorilor privitor la tema propusă și abordările terapeutice acceptate în momentul actual. În absența dovezilor publicate, recomandările se bazează pe consensul experților din cadrul specialității. Totuși, acestea nu reprezintă în mod necesar punctele de vedere și opiniile tuturor clinicienilor și nu le reflectă în mod obligatoriu pe cele ale Grupului Coordonator.

Ghidurile clinice, spre deosebire de protocoale, nu sunt gândite ca directive pentru o singură modalitate de diagnostic, management, tratament sau urmărire a unui caz sau ca o modalitate definitivă de îngrijire a nou-născutului. Variații ale practicii medicale pot fi necesare în funcție de circumstanțele individuale și opțiunea părinților nou-născutului, precum și de resursele și limitările specifice ale instituției sau tipului de practică medicală. Acolo unde recomandările acestor ghiduri sunt modificate, abaterile semnificative de la ghiduri trebuie documentate în întregime în protocoale și documente medicale, iar motivele modificărilor trebuie justificate detaliat.

Instituțiile și persoanele care au elaborat acest ghid își declină responsabilitatea legală pentru orice inacuratețe, informație percepută eronat, pentru eficacitatea clinică sau succesul oricărui regim terapeutic detaliat în acest ghid, pentru modalitatea de utilizare sau aplicare sau pentru deciziile finale ale personalului medical rezultate ca urmare a utilizării sau aplicării lor. De asemenea, ele nu își asumă responsabilitatea nici pentru informațiile referitoare la produsele farmaceutice menționate în ghid. În fiecare caz specific, utilizatorii ghidurilor trebuie să verifice literatura de specialitate prin intermediul surselor independente și să confirme că informația conținută în recomandări, în special dozele medicamentelor, este corectă.

Orice referire la un produs comercial, proces sau serviciu specific prin utilizarea numelui comercial, al mărcii sau al producătorului, nu constituie sau implică o promovare, recomandare sau favorizare din partea Grupului de Coordonare, a Grupului Tehnic de Elaborare, a coordonatorului sau editorului ghidului față de altele similare care nu sunt menționate în document. Nici o recomandare din acest ghid nu poate fi utilizată în scop publicitar sau în scopul promovării unui produs.

Opiniile susținute în această publicație sunt ale autorilor și nu reprezintă în mod necesar opiniile Fondului ONU pentru Populație sau ale Fundației Cred.

Toate ghidurile clinice sunt supuse unui proces de revizuire și actualizare continuă. Cea mai recentă versiune a acestui ghid poate fi accesată prin internet la adresa

Tipărit la

ISSN

Cuprins:

1.	Introducere	6
2.	Scop	7
3.	Metodologia de elaborare	7
	3.1. Etapele procesului de elaborare	7
	3.2. Principii	8
	3.3. Date reviziei	8
4.	Structură	8
5.	Definiții și evaluare	9
	5.1. Definiții	9
	5.2. Evaluare	9
6.	Conduită preventivă	10
	6.1. Măsuri generale de profilaxie și control împotriva infecțiilor	10
	6.2. Identificarea copiilor cu risc crescut pentru infecții severe cu VRS	11
	6.3. Profilaxia specifică cu palivizumab	12
	6.4. Măsuri de profilaxie a infecțiilor nosocomiale cu VRS	14
7.	Urmărire și monitorizare	15
8.	Aspecte administrative	16
	8.1. Unități spitalicești abilitate pentru administrarea de palivizumab	16
	8.2. Informarea părinților	16
9.	Bibliografie	17
10	Anexe	23
	10.1. Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirile de Consens	24
	10.2. Anexa 2. Gradele de recomandare și nivele ale dovezilor	26
	10.3. Anexa 3. Clasificarea funcțională a hipertensiunii pulmonare	27
	10.4. Anexa 4. Clasificarea hemoragiilor intraventriculare	27
	10.5. Anexa 5. Clasificarea leucomalaciei periventriculare	27
	10.6. Anexa 6. Reacții adverse semnalate după administrarea de palivizumab la prematurii și copiii cu BPC	27
	10.7. Anexa 7. Reacții adverse semnalate după administrarea de palivizumab la copiii cu MCC	28

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor

Comisia Consultativă de Pediatrie și Neonatologie a Ministerului Sănătății Publice

Prof. Dumitru Orășeanu

Comisia de Pediatrie și Neonatologie a Colegiului Medicilor din România

Prof. Dr. Vlad I. Tica

Asociația de Neonatologie din România

Prof. Univ. Dr. Silvia Maria Stoicescu

Președinte – Prof. Univ. Dr. Silvia Maria Stoicescu

Co-președinte – Prof. Univ. Dr. Maria Stamatîn

Secretar – Conf. Univ. Dr. Manuela Cucerea

Membrii Grupului Tehnic de Elaborare a ghidului

Coordonator:

Prof. Univ. Dr. Silvia Maria Stoicescu

Scriitori:

Dr. Mirela Ciurea

Dr. Carmen Movileanu

Membri:

Dr. Adrian Crăciun

Dr. Sorina Dumitru

Dr. Maria Păun

Dr. Maria Livia Ognean

Mulțumiri

Mulțumiri experților care au evaluat ghidul:

Prof. Dr. Maria Stamatîn

Prof. Dr. Gabriela Zaharie

Conf. Dr. Manuela Cucerea

Mulțumim Dr. Maria Livia Ognean pentru coordonarea și integrarea activităților de dezvoltare a Ghidurilor Clinice pentru Neonatologie.

Mulțumim Fundației Cred pentru suportul tehnic acordat pentru buna desfășurare a activităților de dezvoltare a Ghidurilor Clinice pentru Neonatologie și organizarea întâlnirilor de consens.

Abrevieri

VRS – virus respirator sincițial

SIDS – sindromul de moarte subită a sugarului

BPC – boala pulmonară cronică (a copilului)

VG – vârstă de gestație

MCC – malformație congenitală cardiacă

VCr – vârstă cronologică

1. Introducere

Virusul respirator sincițial (VRS) este principalul agent patogen etiologic al infecțiilor de tract respirator inferior la sugar și copilul mic.

Virusul respirator sincițial este un ARN virus extrem de contagios. Transmiterea virusului este aerogenă, prin secrețiile nazale contaminate, omul fiind singurul rezervor cunoscut. Infecțiile cu VRS apar sub forma unor epidemii anuale cu debut toamna târziu și final primăvara devreme în țările cu climat temperat.

Imunitatea postinfecțioasă nu este completă și nici durabilă, re-infecțiile fiind frecvente: peste 60% din copiii se infectează cu VRS până la împlinirea vârstei de 1 an și peste 82% din aceștia se re-infectează până la 2 ani^[1].

Infecțiile cu VRS sunt principala cauză de spitalizare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, categoria de copii cu risc major de infecții severe fiind a celor cu vârste între 2 și 6 luni^[1,2]. Formele clinice de boală sunt bronșiolita, traheobronșita, pneumonia, otita, sinuzita, rinita și crupul^[1].

Infecțiile cu VRS reprezintă o cauză importantă de morbiditate și prin complicațiile pe termen scurt (insuficiență cardiacă, respiratorie, apnee, SIDS) și lung (wheezing recurent, astm bronșic, anomalii ale funcției pulmonare, hiperreactivitate bronșică)^[1-4].

Există câteva categorii de copii cu risc crescut de a prezenta forme severe ale infecțiilor cu VRS, cu incidență crescută a complicațiilor, frecvență și durată prelungită de spitalizare: foștii prematuri (datorită transferului matern redus de anticorpi și dezvoltării bronhopulmonare insuficiente), copiii cu boală pulmonară cronică (BPC - displazie bronhopulmonară), fibroză chistică, cu anomalii congenitale ale tractului respirator, cei cu anomalii cardiace congenitale semnificative hemodinamice (cu impact asupra funcționalității miocardice și asupra circulației pulmonare) - și cei cu sindroame congenitale sau dobândite de imunodeficiență^[1-7].

Rata mortalității asociate infecțiilor cu VRS este relativ mică (sub 1% în absența factorilor de risc) dar poate crește până la 10% în cazul grupelor de copii cu risc^[1,8].

Virusul respirator sincițial este cea mai frecventă cauză de infecții nosocomiale în secțiile de pediatrie^[9,10].

Nu există, în prezent, tratament specific pentru aceste infecții cu VRS^[1,5-7]. Deși elaborarea unui vaccin eficace împotriva VRS este o prioritate mondială nu există încă unul eficace omologat. Imunoglobulina specifică antiVRS folosită până de curând pentru imunizarea grupelor de copii cu risc nu mai este produsă, singura alternativă de imunizare împotriva infecției cu VRS fiind, în prezent, administrarea de palivizumab.

Palivizumab este un produs farmaceutic umanizat de origine murină, obținut prin tehnici de recombinare, care conține anticorpi monoclonali de tip imunoglobulină G1 ce conferă imunitate pasivă contra VRS prin acțiunea directă asupra proteinei de fuziune, de suprafață, a virusului, esențială pentru intrarea acestuia în celule^[1,3,11].

Sunt propuse următoarele linii orientative pentru profilaxia infecțiilor cu VRS:

- cunoașterea și respectarea măsurilor generale de profilaxie și control a infecțiilor reprezintă cea mai importantă metodă de prevenție a infecției cu VRS
- informarea și educarea părinților privind mijloacele de prevenire a infecțiilor la sugar și copilul mic reprezintă un standard foarte important pentru profilaxia infecțiilor cu VRS
- identificarea corectă a grupelor de copii cu risc crescut pentru infecția cu VRS este metoda prin care se aleg candidații pentru profilaxia cu anticorpi monoclonali (palivizumab)
- identificarea corectă a candidaților pentru profilaxia cu palivizumab reprezintă principala metodă de eficientizare a profilaxiei atât din punct de vedere a consecințelor clinice cât și din punct de vedere a raportului cost-beneficiu
- urmărirea și monitorizarea pacienților imunizați profilactic cu palivizumab este obligatorie pentru evaluarea reacțiilor adverse și a beneficiilor clinice.

Ghidul clinic de profilaxie a infecțiilor cu VRS la nou-născut, sugar și copilul mic este conceput la nivel național. Ghidul clinic de profilaxie a infecțiilor cu VRS la nou-născut, sugar și copilul mic precizează standardele, principiile și aspectele fundamentale ale unui caz concret clinic, care trebuie respectate de practicieni indiferent de nivelul unității sanitare în care își desfășoară activitatea.

Ghidurile clinice de neonatologie sunt mai rigide decât protocoalele clinice, fiind realizate de grupuri tehnice de elaborare respectând nivelul dovezilor științifice și gradele de recomandare. Protocoalele clinice au un grad mai mare de flexibilitate, adaptat nivelului fiecărei unități sanitare.

2. Scop

Scopul acestui ghid este de a standardiza metodele de profilaxie a infecțiilor cu VRS în special la categoriile de nou-născuți și sugari cu risc crescut de a prezenta forme severe de boală și de a dezvolta complicații pe termen scurt și lung secundar infecțiilor respiratorii cu VRS.

Prezentul ghid pentru profilaxia infecțiilor cu VRS se adresează personalului de specialitate - medici neonatologi și cardiologi pediatrii - dar și medicilor pediatri, infecționiști și chirurghi cardiovasculari care se confruntă cu problematica infecțiilor respiratorii cu VRS la nou-născut, sugar și copilul mic.

Prezentul ghid este elaborat pentru îndeplinirea următoarelor deziderate:

- creșterea calității asistenței medicale (acte și proceduri medicale profilactice)
- aducerea în actualitate a unei probleme cu impact asupra sănătății nou-născuților, sugarilor și copiilor mici
- aplicarea evidențelor în practica medicală; diseminarea unor noutăți științifice legate de această temă
- stabilirea metodologiei de identificare a grupelor de copii cu risc pentru infecții respiratorii severe cu VRS
- standardizarea recomandărilor de imunizare pasivă a nou-născuților, sugarilor și copiilor cu risc crescut pentru infecții cu VRS
- integrarea unor servicii de prevenție și monitorizare
- reducerea variațiilor în practica medicală (cele care nu sunt necesare)
- ghidul constituie un instrument de consens între clinicienii de diferite specialități
- ghidul protejează clinicianul din punctul de vedere a malpraxisului
- ghidul asigură continuitate între serviciile oferite de medici și asistente
- ghidul permite structurarea documentației medicale
- ghidul permite oferirea unei baze de informație pentru analize și comparații
- permite armonizarea practicii medicale românești cu principiile medicale internaționale.

Se prevede ca acest ghid să fie adoptat pe plan local, regional și național.

3. Metodologia de elaborare

3.1. Etapele procesului de elaborare

Ca urmare a solicitării Ministerului Sănătății Publice de a sprijini procesul de elaborare a ghidurilor clinice pentru neonatologie, Asociația de Neonatologie din România a organizat în 28 martie 2009 la București o întâlnire a instituțiilor implicate în elaborarea ghidurilor clinice pentru neonatologie.

A fost prezentat contextul general în care se desfășoară procesul de redactare a ghidurilor și implicarea diferitelor instituții. În cadrul întâlnirii s-a decis constituirea Grupului de Coordonare a procesului de elaborare a ghidurilor. A fost, de asemenea, prezentată metodologia de lucru pentru redactarea ghidurilor, un plan de lucru și au fost agreate responsabilitățile pentru fiecare instituție implicată. A fost aprobată lista de subiecte a ghidurilor clinice pentru neonatologie și pentru fiecare ghid au fost aprobați coordonatorii Grupurilor Tehnice de Elaborare (GTE).

În data de 26 septembrie 2009, în cadrul Conferinței Naționale de Neonatologie din România a avut loc o sesiune în cadrul căreia au fost prezentate, discutate în plen și agreate principiile, metodologia de elaborare și formatul ghidurilor.

Pentru fiecare ghid, coordonatorul a nominalizat componența Grupului Tehnic de Elaborare, incluzând scriitorul/scriitorii și o echipă de redactare, precum și un număr de experți evaluatori externi pentru recenzia ghidului. Pentru facilitarea și integrarea procesului de elaborare a tuturor ghidurilor a fost ales un integrator. Toate persoanele implicate în redactarea sau evaluarea ghidurilor au semnat Declarații de Interese.

Scriitorii ghidurilor au fost contractați și instruiți privind metodologia redactării ghidurilor, după care au elaborat prima versiune a ghidului, în colaborare cu membrii GTE și sub conducerea coordonatorului ghidului.

Pe parcursul citirii ghidului, prin termenul de medic(ul) se va înțelege medicul de specialitate neonatologie, cărui îi este dedicat în principal ghidul clinic. Acolo unde s-a considerat necesar, specialitatea medicului a fost enunțată în clar pentru a fi evitate confuziile de atribuire a responsabilității actului medical.

După verificarea din punctul de vedere al principiilor, structurii și formatului acceptat pentru ghiduri și formatare a rezultat versiunea a 2-a a ghidului, versiune care a fost trimisă pentru evaluarea externă la experții selectați. Coordonatorul și Grupul Tehnic de Elaborare au luat în considerare și încorporat, după caz, comentariile și propunerile de modificare făcute de evaluatorii externi și au redactat

versiunea a 3-a a ghidului. Această versiune a fost prezentată și supusă discuției detaliate, punct cu punct, în cadrul unor Întâlniri de Consens care au avut loc la Iași în 22 octombrie 2009 și la București în perioada 7-8 decembrie 2009, cu sprijinul Fundației Cred și cu consultanță din partea Fondului ONU pentru Populație (UNFPA). Participanții la Întâlnirile de Consens sunt prezentați în Anexa 1.

Ghidurile au fost dezbătute punct cu punct și au fost aprobate prin consens din punct de vedere al conținutului tehnic, gradării recomandărilor și formulării.

Evaluarea finală a ghidului a fost efectuată utilizând instrumentul Agree elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). Ghidul a fost aprobat formal de către Comisia Consultativă de Pediatrie și Neonatologie a Ministerului Sănătății Publice, Comisia de Pediatrie și Neonatologie a Colegiului Medicilor din România și Asociația de Neonatologie din România.

Ghidul a fost aprobat de către Ministerul Sănătății Publice prin Ordinul nr.

3.2. Principii

Ghidul clinic pentru „Profilaxia infecțiilor respiratorii cu virus respirator sincițial (VRS)” a fost conceput cu respectarea principiilor de elaborare a Ghidurilor clinice pentru neonatologie aprobate de Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor clinice pentru Neonatologie și de Asociația de Neonatologie din România.

Grupul tehnic de elaborare a ghidurilor a căutat și selecționat, în scopul elaborării recomandărilor și argumentărilor aferente, cele mai importante și mai actuale dovezi științifice (meta-analize, revizii sistematice, studii controlate randomizate, studii controlate, studii de cohortă, studii retrospective și analitice, cărți, monografii). În acest scop au fost folosite pentru căutarea informațiilor următoarele surse de date: Cochrane Library, Medline, OldMedline, Embase utilizând cuvintele cheie semnificative pentru subiectul ghidului.

Fiecare recomandare s-a încercat a fi bazată pe dovezi științifice, iar pentru fiecare afirmație a fost furnizată o explicație bazată pe nivelul dovezilor și a fost precizată puterea științifică (acolo unde există date). Pentru fiecare afirmație a fost precizată alături de tăria afirmației (Standard, Recomandare sau Opțiune) conform definițiilor din Anexa 2.

3.3. Data reviziei

Acest ghid clinic va fi revizuit în 2012 sau în momentul în care apar dovezi științifice noi care modifică recomandările făcute.

4. Structură

Acest ghid de neonatologie este structurat în subcapitole:

- definiții și evaluare
- conduită preventivă
- monitorizare
- aspecte administrative
- bibliografie
- anexe.

5. Definiții și evaluare

	5.1. Definiții	
Standard	Prematurul este nou-născutul cu vârsta de gestație (VG) mai mică de 37 de săptămâni ^[12-14] .	C
Standard	Sugarul este copilul cu vârstă cronologică mai mică de 1 an (365 zile) ^[1] .	C
Standard	Boala pulmonară cronică - descrisă anterior ca și displazie bronhopulmonară - reprezintă nevoia suplimentară de oxigen peste 28 de zile la un copil fost prematur cu VG sub 32 de săptămâni care este evaluat la 36 de săptămâni postmenstrual sau la 28 de zile postnatal dar înainte de 56 de zile de viață ^[3] .	C
Standard	Malformație cardiacă congenitală (MCC) semnificativă hemodinamic este: - MCC complicată cu insuficiență cardiacă congestivă care necesită terapie medicamentoasă - MCC evoluând cu hipertensiune pulmonară moderată sau severă - MCC cianogenă ^[15] .	C
Standard	Hipertensiunea pulmonară este o stare hemodinamică și fiziopatologică definită de valori ale presiunii arteriale medii pulmonare peste 25 mmHg în repaus, obținute prin cateterizarea cordului drept ^[16] .	C
> Standard	Hipertensiunea pulmonară medie și severă corespund claselor III și IV din clasificarea funcțională a hipertensiunii pulmonare modificată după clasificarea funcțională a New York Heart Association (NYHA)(anexa 3) ^[16] : - clasa III: pacienți cu hipertensiune pulmonară care determină limitarea marcată a activității fizice. Pacienții prezintă confort în repaus. Activități altele decât cele uzuale produc dispnee sau fatigabilitate, durere toracică sau iminența sincopei; - clasa IV: pacienți cu hipertensiune pulmonară incapabili să desfășoare vreo activitate fizică fără simptome. Acești pacienți manifestă semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Dispneea și/sau fatigabilitatea pot fi prezente chiar și în repaus. Disconfortul este crescut de orice activitate fizică.	C
> Standard	MCC cianogenă este definită de o saturație sistemică a oxigenului sub 80% (la analiza gazelor sangvine).	E
Standard	Infecție severă cu VRS este definită de prezența semnelor și simptomelor de infecție virală asociate cu dificultăți de alimentație, detresă respiratorie (tahipnee, bătăi de aripi nazale, hipoxemie), insuficiență cardiacă și etiologie confirmată prin teste de laborator ^[15] .	C
Standard	Bronșiolita este o afecțiune a sugarului determinată mai ales de agenți infecțioși virali, afectând tractul respirator inferior, caracterizată prin inflamație acută, edem, necroza epitelului căilor respiratorii mici, producție crescută de mucus și bronhospasm ^[15] .	C
Standard	Efect advers este un efect anormal sau dăunător care poate fi atribuit expunerii la o substanță chimică (de exemplu medicament), soldat cu deces, simptom fizic sau boală vizibilă. Un efect este advers dacă produce leziuni funcționale sau anatomice, modificări ireversibile ale homeostaziei organismului sau creșterea susceptibilității organismului la alte stress-uri chimice sau biologice ^[1] .	C
	5.2. Evaluare	
Standard	Medicul trebuie să evalueze fiecare pacient pentru riscul de infecție severă cu VRS.	C
Argumentare	Există studii care demonstrează că anumiți pacienți prezintă risc crescut pentru infecții severe cu VRS ^[1,15] .	III
Standard	Medicul trebuie să cunoască faptul că riscul de infecție severă cu VRS este în strânsă legătură cu: - comorbiditățile asociate - prezența unor factori de risc asociați - nerespectarea măsurilor de prevenire și control ale infecțiilor ^[1,15] .	B
Argumentare	Există studii care demonstrează că anumiți pacienți prezintă risc crescut pentru infecții severe cu VRS ^[1,15] .	III
Standard	Medicul trebuie să recunoască următoarele situații drept co-morbidități cu risc pentru infecții severe cu VRS: - prematuritatea sub 35 de săptămâni VG - BPC	B

	<ul style="list-style-type: none"> - MCC semnificative hemodinamic - sindroamele de imunodeficiență congenitale sau dobândite - fibroza chistică - malformații congenitale ale căilor respiratorii - boală neuromusculară congenitală^[1,3,7,8,15]. 	
Argumentare	Pacienții care se încadrează în grupele de risc menționate mai sus prezintă risc crescut pentru infecții respiratorii severe cu VRS ^[1,7,17] .	IIa
Recomandare	Se recomandă ca medicul să recunoască prezența unor alți factori de risc pentru infecții severe cu VRS: <ul style="list-style-type: none"> - vârsta de sugar, mai ales între 2 și 6 luni postnatală^[7,18] - lipsa alăptării sau alăptarea sub 2 luni^[3] - un frate școlar^[5,6,18,19,20] - existența a mai mult de 4 membri în familie^[1,18] - istoric familial de wheezing^[18] - expunerea la fumul de țigară sau alți poluanți din aer^[1,3,5,6,19] - expunerea la grupuri de copii sau intrarea în colectivitate^[3,5,6,20] - sexul masculin^[2] - situația socio-economică precară a familiei^[1,2] - malnutriție^[21] - spitalizarea în sezonul de infecție VRS^[1] - masa corporală sub 5 kg^[2]. 	B
Argumentare	Există studii care descriu condițiile enumerate mai sus drept factori de risc pentru infecții respiratorii severe cu VRS ^[1-3,5-7,18-21] .	IIa IIb

6. Conduită preventivă

	6.1. Măsuri generale de profilaxie și control împotriva infecțiilor	
Standard	Medicul și asistenta trebuie să respecte măsurile generale de profilaxie și control împotriva infecțiilor.	B
Argumentare	Măsurile generale de profilaxie și control împotriva infecțiilor reprezintă cea mai eficace metodă de prevenire a infecțiilor și a transmiterii acestora ^[1,22-24] .	IIa IIb
Standard	Medicul și asistenta trebuie să respecte precauțiile standard la contactul cu pacienții.	B
Argumentare	Respectarea precauțiilor standard la contactul cu pacienții scade riscul de contaminare cu germeni și de transmitere a acestora ^[25] .	IIb
Standard	Medicul și asistenta trebuie să respecte cu strictețe protocolul standard de spălare a mâinilor.	A
Argumentare	Spălarea mâinilor este cea mai eficientă măsură de prevenire a transmiterii agenților infecțioși ^[15,25] .	Ib
Recomandare	Se recomandă ca personalul medical să se spele pe mâini cu apă și săpun sau cu dezinfectanți alcoolici.	B
Argumentare	Dezinfecția mâinii este mai eficientă dacă se efectuează cu apă și săpun sau dezinfectanți alcoolici ^[25] .	IIb
> Standard	Personalul medical trebuie să se spele pe mâini atât înainte cât și după contactul cu fiecare pacient, după atingerea obiectelor contaminate de pacient și după înlăturarea mănușilor.	A
Argumentare	Spălarea mâinilor este cea mai eficientă măsură de prevenire a transmiterii agenților infecțioși ^[15,25] .	Ib
Standard	Pentru prevenirea transmiterii nosocomiale a VRS medicul și asistenta trebuie să izoleze sau/și să grupeze pacienții infectați.	B
Argumentare	Izolarea sau gruparea pacienților infectați cu VRS scade rata transmiterii virusului și incidența infecțiilor nosocomiale cu VRS ^[23] .	IIb
Recomandare	Se recomandă ca personalul medical să instruiască părinții privind măsurile generale de profilaxie a infecțiilor și igiena mâinii.	B
Argumentare	Instruirea părinților privind măsurile generale de profilaxie a infecțiilor și igiena mâinii contribuie la diminuarea ratei de transmitere a infecțiilor ^[23] .	IIb
Recomandare	La contactul cu pacienți infectați cu VRS se recomandă ca personalul medical să poarte mască, aceasta trebuind să acopere nasul și gura.	C
Argumentare	Purtarea corectă a măștii de protecție diminuează riscul de infecție cu VRS ^[25] .	IV
> Standard	Medicul trebuie să instruiască părinții și personalul privind măsurile de	C

	profilaxie a infecțiilor virale cu transmitere aerogenă: - acoperirea gurii în momentul tusei și strănutului - folosirea șervețelelor de unică folosință pentru colectarea secrețiilor.	
Argumentare	Programele educaționale privind profilaxia infecțiilor virale cu transmitere aerogenă sunt utile pentru diminuarea riscului pentru acest tip de infecții ^[15,25] .	IV
Standard	6.2. Identificarea copiilor cu risc crescut pentru infecții severe cu VRS Medicul trebuie să identifice pacienții cu risc crescut pentru infecții severe cu VRS, candidați la profilaxia specifică cu palivizumab: - prematuritatea sub 35 de săptămâni VG - BPC - MCC semnificative hemodinamic - sindroame de imunodeficiență congenitale sau dobândite - fibroză chistică - malformații ale căilor respiratorii - boală neuromusculară.	A
Argumentare	Administrarea profilactică de palivizumab s-a dovedit eficace doar la categoriile de copii cu risc crescut pentru forme severe de infecție cu VRS ^[1,8,27-29] : - scade rata de spitalizare prin infecții cu VRS - scade severitatea formelor clinice de boală.	la
Standard	Medicul trebuie să respecte următoarele criterii pentru selecția copiilor în vederea administrării de palivizumab: - prematuri: - prematuri cu VG mai mică sau egală cu 28 de săptămâni care au sub 1 an vârstă cronologică (VCr) la debutul sezonului de infecții cu VRS - prematuri cu VG cuprinsă între 28 și 32 de săptămâni care au sub 6 luni la debutul sezonului de infecții cu VRS, cu BPC sau la care se asociază cel puțin încă două din următoarele criterii: - administrare de surfactant - ventilație mecanică - persistența canalului arterial. - copii cu vârsta sub 1 an cu MCC semnificative hemodinamic: - boli cardiace congenitale cu flux sangvin pulmonar crescut care necesită terapie pentru controlul hipertensiunii pulmonare: intervenție chirurgicală, terapie intensivă sau terapie farmacologică - boli cardiace congenitale cianogene - boli cardiace congenitale cu congestie venoasă pulmonară (valvulopatii aortice sau mitrale, disfuncții ventriculare stângi, cord triatriatum, obstrucții ale venelor pulmonare) - boli cardiace cu hipertensiune pulmonară - boli cardiace congenitale asociate cu patologie pulmonară congenitală - malformații cardiace complexe cu prognostic vital bun (cu soluție terapeutică farmacologică, chirurgicală sau/și intervențională).	A
Argumentare	Aceste categorii de risc au fost selectate ținând cont de datele existente în literatura de specialitate ^[1,7,27-29] și de resursele materiale și financiare existente în acest moment în România.	la
Recomandare	Se recomandă ca medicul să excludă de la imunizarea cu palivizumab prematurii eligibili care prezintă: - hemoragii intraventriculare grad III sau IV după Papile ^[30] (anexa 4) - hidrocefalie congenitală sau posthemoragică - leucomalacie periventriculară grad III sau IV după de Vries ^[31] (anexa 5).	A
Argumentare	Prognosticul neurologic al copiilor cu hemoragie intraventriculară grad III și IV, hidrocefalie congenitală sau posthemoragică și leucomalacie periventriculară grad III și IV este nefavorabil, atât pe termen scurt cât și pe termen îndelungat ^[32] .	la
> Standard	Medicul trebuie să identifice și alți factorii de risc asociați care se iau în calcul pentru identificarea copiilor cu risc crescut pentru infecții cu VRS – candidați la profilaxia cu palivizumab: - vârsta sub 10 săptămâni la debutul sezonului de infecții cu VRS - alăptare sub 2 luni	A

	<ul style="list-style-type: none"> - cel puțin un frate de vârstă școlară - intrarea în colectivitate (creșă) - antecedente familiale de wheezing - familie numeroasă (peste 4 membrii) - malformații ale căilor respiratorii - boală neuromusculară congenitală - fibroza chistică - expunere la poluanți aerieni – inclusiv fumatul - sexul masculin - nivel socio-economic familial scăzut - malnutriție. 	
Argumentare	Acești factori de risc au fost selectați în concordanță cu datele existente în literatura de specialitate ^[1-3,5-7,18-21] .	la
> Standard	Medicul neonatolog trebuie să se consulte cu medicul cardiolog pediatru pentru identificarea copiilor cu MCC care îndeplinesc criteriile de imunizare cu palivizumab pentru confirmarea validității selecției.	E
Argumentare	Medicul cardiolog pediatru este cel mai în măsură să aprecieze severitatea MCC și încadrarea acesteia în criteriile de selecție pentru profilaxie specifică cu palivizumab.	E
Opțional	Medicul poate imuniza cu palivizumab prematurii sub 1 an care au avut VG cuprinsă între 28 și 35 săptămâni care asociază criteriile sau factorii de risc enumerați mai sus precum și copiii cu MCC semnificative hemodinamic cu vârstă cronologică peste 1 an atunci când există resurse financiare suficiente.	C
Opțional	Medicul poate imuniza cu palivizumab copiii cu vârsta sub 1 an cu sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită, boli neuromusculare congenitale, anomalii congenitale ale căilor respiratorii superioare și/sau inferioare și fibroză chistică atunci când există resurse financiare suficiente.	C
Argumentare	Nu există suficiente date privind beneficiile imunizării cu palivizumab la copiii cu sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită, boli neuromusculare congenitale, afecțiuni congenitale ale căilor respiratorii superioare și/sau inferioare și fibroză chistică ^[1-3,7,20] .	IV
Standard	6.3. Profilaxia specifică cu palivizumab Medicul trebuie să administreze profilactic palivizumab copiilor cu risc crescut pentru infecții cu VRS, identificați pe baza recomandărilor prezentului ghid.	A
Argumentare	Palivizumab nu este eficace în terapia infecțiilor cu VRS ^[1,27-29] .	la
Argumentare	Profilaxia specifică cu palivizumab s-a dovedit eficace doar la categoriile de copii cu risc descrise în acest ghid ^[1,7,27-29] .	la
Standard	Medicul trebuie să inițieze imunizarea cu palivizumab la începutul sezonului de infecții cu VRS.	A
Argumentare	Riscul de infecție cu VRS este scăzut în afara sezonului de infecții ^[1] .	la
> Standard	Institutul Cantacuzino trebuie să anunțe începutul sezonului de infecții cu VRS în concordanță cu particularitățile și variabilitatea epidemiologică ale țării noastre.	C
Argumentare	Sezonul de infecție cu VRS variază în funcție de climatul fiecărei țări în parte ^[1,2,6] .	IV
> Standard	Medicul trebuie să efectueze imunizarea cu palivizumab administrând 5 doze de 15 mg/kgc la intervale de 25-30 zile, intramuscular.	A
Argumentare	Nivelurile serice adecvate pentru imunoprofilaxie se obțin în decurs de 3 zile și se mențin timp de 30 zile iar timpul mediu de înjumătățire al palivizumab-ului este de 20 zile la prematuri și copiii cu MCC ^[27,28] .	la
> Standard	În cazul copiilor cu MCC și intervenții chirurgicale cu circulație extracorporeală, medicul trebuie să administreze o doză de palivizumab de 15 mg/kg intramuscular imediat după stabilizarea hemodinamică, în absența tulburărilor de coagulare, a sindroamelor febrile sau infecțioase.	A
Argumentare	După by-pass cardiopulmonar cantitatea de anticorpi circulanți scade cu 58% ^[33] .	la
Standard	Medicul neonatolog trebuie să administreze, în cazul nou-născuților cu risc crescut care necesită profilaxie cu palivizumab și care urmează a fi externati în timpul sezonului VRS, prima doză de palivizumab cu 3-5 zile înainte de externare.	A

Argumentare	Administrarea primei doze de palivizumab cu 3-5 zile înainte de externare la prematurii cu risc crescut (pentru infecții severe cu VRS) care se externează în timpul sezonului de infecții VRS permite obținerea unui titru de anticorpi eficace pentru protecția împotriva infecției cu VRS.	Ia
Standard	Medicul trebuie să limiteze numărul de doze administrate la prematurii cu VG sub 32 de săptămâni care încep schema de imunizare după debutul sezonului epidemic.	E
Argumentare	Prematurii cu VG sub 32 de săptămâni externați după debutul sezonului epidemic sunt expuși riscului de infecție cu VRS doar pe durata epidemiei și nu necesită profilaxie după încheierea sezonului epidemic.	E
Opțional	Medicul poate decide, în cazuri strict individualizate și după consult cu medicul infecționist, administrarea unei doze suplimentare de palivizumab (de exemplu în cazul unui sezon epidemic prelungit).	E
Argumentare	Nu există date suficiente care să justifice administrarea unei doze suplimentare de palivizumab în anumite situații ^[1] .	IV
Opțional	Medicul poate decide, în cazul copiilor cu BPC severă, încă sub tratament, după consult cu medicul infecționist, continuarea administrării de palivizumab și în cursul sezonului următor de infecție cu VRS.	B
Argumentare	Riscul de infecție severă cu VRS persistă la acești copii și după prima serie de imunizare ^[27] .	IIB
> Standard	Medicul trebuie să continue imunizarea cu palivizumab la copiii care prezintă un episod de infecție cu VRS concomitent cu schema de imunizare.	C
Argumentare	Infecția cu VRS nu este imunizantă, recidivele sunt frecvente iar în cursul aceleiași epidemii pot circula concomitent mai multe tulpini de VRS ^[6] .	IV
> Standard	Medicul trebuie să respecte indicațiile de folosire și administrare ale producătorului palivizumab-ului.	E
> Standard	La administrarea palivizumab-ului medicul și asistenta trebuie să țină cont de toate regulile uzuale de administrare ale injecțiilor intramusculare, inclusiv de cele de asepsie și antisepsie.	E
>> Standard	Medicul trebuie să indice administrarea volumelor injectabile de peste 1 ml în doze divizate – maxim 1 ml la o injecție.	C
Argumentare	Nu este acceptată injectarea unui volum mai mare de 1 ml intramuscular într-un singur loc ^[34] .	IV
> Standard	Medicul trebuie să contraindica administrarea de palivizumab în următoarele situații: - hipersensibilitate cunoscută la substanța activă - hipersensibilitate la oricare dintre excipienți: histidină, glicină, manitol - hipersensibilitate la alți anticorpi monoclonali umani.	E
> Standard	Medicul trebuie să cunoască faptul că palivizumab trebuie administrat cu precauție pacienților cu trombocitopenie sau cu orice fel de tulburare de coagulare.	C
Argumentare	Injecțiile intramusculare trebuie administrate cu prudență în cazul pacienților cu trombocitopenie sau orice altă anomalie de coagulare ^[34] .	IV
> Standard	Medicul și asistenta trebuie să pregătească, înainte de fiecare administrare de palivizumab medicamente necesare pentru terapia reacțiilor severe de hipersensibilizare, inclusiv a celor de tip anafilactic.	C
Argumentare	După administrarea de palivizumab s-au raportat reacții alergice, inclusiv cazuri foarte rare de reacții anafilactice ^[11] .	IV
> Standard	Medicul trebuie să raporteze, conform uzanțelor la nivel național, orice reacție adversă la administrarea de palivizumab (anexa 6 și 7).	E
> Standard	Medicul trebuie să întrerupă administrarea de palivizumab în cazul apariției unei reacții adverse severe, de tip hipersensibilitate.	E
> Standard	Medicul trebuie să identifice infecțiile acute moderate sau severe sau afecțiunile febrile care pot justifica întârzierea utilizării palivizumab.	E
>> Standard	Medicul trebuie să amâne imunizarea de palivizumab în cazul unor infecții acute moderate sau severe sau afecțiunii febrile în afara situațiilor în care, după opinia medicului, întreruperea imunizării cu palivizumab presupune un risc mai mare.	E
> Standard	Medicul trebuie să țină cont de faptul că o afecțiune febrilă ușoară, nu este, în mod normal, un motiv întemeiat pentru amânarea administrării palivizumab.	E

Standard	Medicul trebuie să informeze părinții despre importanța respectării măsurilor de profilaxie și control împotriva infecțiilor.	A
Argumentare	Administrarea de palivizumab s-a dovedit eficace doar pentru reducerea ratei de spitalizare și a severității formelor clinice de boală ^[1,27-29] .	Ia
Standard	Medicul trebuie să informeze părinții despre riscurile expunerii la fumul de țigară și alți poluanți din aer.	B
Argumentare	Expunerea la fumul de țigară și poluanți din aer crește riscul de infecție severă cu VRS ^[1,3,5,6,19] .	IIb
Argumentare	Expunerea la fumul de țigară și poluanți din aer reprezintă factori de risc care pot fi cu ușurință influențați prin informare corectă ^[19] .	IIb
Recomandare	Se recomandă ca medicul să sfătuiască părinții să nu trimită în colectivitate în primul an de viață acei copii care prezintă risc crescut pentru infecții cu VRS.	B
Argumentare	Intrarea în colectivitate crește semnificativ riscul de infecție cu VRS ^[19] .	IIb
Recomandare	Se recomandă ca medicul să informeze părinții despre rolul protector al alimentației naturale față de infecțiile de tract respirator inferior.	B
Argumentare	Laptele de mamă conține factori imunomodulatori cu rol în prevenirea infecțiilor de tract respirator inferior ^[18] .	Ila
Standard	Medicul trebuie să informeze părinții că palivizumab nu este indicat în tratamentul infecțiilor cu VRS.	A
Argumentare	Palivizumab nu este eficace în tratamentul infecțiilor cu VRS ^[1,27-29] .	Ia
Standard	Medicul trebuie să indice ca administrarea de palivizumab să se efectueze până la maxim 3 ore de la reconstituirea soluției iar soluția reconstituită să fie păstrată 20 de minute la temperatura camerei înainte de administrare.	C
Argumentare	Flaconul de palivizumab nu conține substanțe conservante ^[11] .	IV
Recomandare	Se recomandă ca medicul să programeze mai mulți pacienți în aceeași zi pentru administrarea palivizumab.	E
Argumentare	Costul palivizumab este mare iar dozele, calculate pe kgc, rareori corespund exact cantității de substanță din flacon.	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul să pledeze pentru imunizare împotriva virusului gripal pentru copiii cu risc crescut pentru infecții cu VRS care au împlinit vârsta cronologică de 6 luni precum și pentru membrii familiei acestora.	C
Argumentare	Copiii cu risc crescut pentru infecții severe cu VRS prezintă, în același timp, risc crescut pentru infecții cu virusul gripal ^[7,29] .	IV
Standard	Medicul trebuie să cunoască și să informeze părinții că administrarea de palivizumab nu interferă cu schema de vaccinare recomandată de Ministerul Sănătății.	A
Argumentare	Nu au fost raportate interferențe cu instalarea imunității după vaccinurile uzuale administrate în primii doi ani de viață ^[27] .	Ia
Standard	Medicul trebuie să țină cont de faptul că nu se pot formula recomandări privind administrarea profilactică de palivizumab la pacienții cu fibroză chistică și sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită.	C
Argumentare	Nu există date suficiente pentru a se putea formula recomandări de profilaxie specifică cu palivizumab la copiii cu fibroză chistică și la cei cu sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită.	IV
6.4. Măsuri de profilaxie a infecțiilor nosocomiale cu VRS		
Standard	Medicul și asistenta trebuie să respecte regulile generale de profilaxie, supraveghere și control a infecțiilor nosocomiale.	B
Argumentare	Respectarea regulilor generale de profilaxie, supraveghere și control ale infecțiilor nosocomiale reprezintă măsura preventivă cea mai eficientă pentru prevenirea acestui tip de infecții ^[23,24] .	Ila, IIb
Standard	Medicul și asistenta trebuie să aplice corect protocolul de spălare a mâinilor.	A
Argumentare	Spălarea mâinilor este cea mai eficientă măsură de control a infecțiilor nosocomiale ^[23,24] .	Ia
Standard	Medicul trebuie să recunoască precoce semnele și simptomele infecțiilor virale cu VRS.	E
Argumentare	Recunoașterea promptă a semnelor și simptomelor infecției cu VRS permite izolarea sau gruparea pacienților pentru limitarea transmiterii infecției.	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul să utilizeze teste de laborator sensibile și specifice pentru diagnosticul rapid al VRS.	E
Argumentarea	Confirmarea rapidă a suspiciunii de VRS este necesară pentru identificarea	E

	corectă a bolnavilor și limitarea transmiterii infecției.	
Standard	Medicul și asistenta trebuie să izoleze și/sau grupeze pacienții infectați cu VRS.	B
Argumentare	Izolarea sau/și gruparea pacienților infectați este o măsură eficientă de control a infecțiilor nosocomiale ^[23] .	Ila
Standard	Medicul trebuie să informeze părinții despre faptul că nu există terapie specifică a infecțiilor nosocomiale cu VRS.	C
Argumentare	Terapia infecțiilor nosocomiale cu VRS este identică cu cea a infecțiilor contactate în comunitate, fiind, în esență, simptomatică și suportivă ^[15] .	IV
Standard	Medicul trebuie să informeze părinții despre faptul că administrarea de palivizumab nu este recomandată pentru profilaxia infecțiilor nosocomiale cu VRS.	C
Argumentare	Nu există date care să confirme eficiența palivizumab pentru prevenirea infecțiilor nosocomiale cu VRS ^[35] .	IV
Standard	Medicul trebuie să informeze părinții despre faptul că administrarea de palivizumab nu este recomandată pentru terapia infecțiilor nosocomiale cu VRS.	C
Argumentare	Palivizumab nu este eficace pentru terapia infecțiilor cu VRS, indiferent dacă aceste infecții sunt nosocomiale sau comunitare ^[1,7] .	IV

7. Urmărire și monitorizare

Standard	Medicul trebuie să monitorizeze atent fiecare copil care a primit imunoprofilaxie cu palivizumab pentru suprinderea reacțiilor adverse.	E
Argumentare	Reacțiile adverse sunt posibile, identificarea și raportarea acestora sunt necesare pentru stabilirea siguranței acestui tip de intervenție profilactică.	E
Standard	Medicul trebuie să raporteze imediat, conform uzanțelor existente la nivel național, orice reacție adversă identificată după administrarea de palivizumab.	E
Standard	Medicul trebuie să monitorizeze evoluția copiilor cu risc crescut pentru infecții cu VRS și să noteze frecvența și severitatea fiecărui episod de infecție în parte, atât pe durata profilaxiei cât și cel puțin încă un sezon epidemic ulterior.	E
Argumentare	Monitorizarea episoadelor de infecție cu VRS este importantă pentru stabilirea eficienței imunizării cu palivizumab și estimarea cost-eficienței acestei intervenții.	E
Recomandare	Se recomandă instituirea unui registru național de evidență și monitorizare a copiilor cu risc crescut care au primit profilaxie cu palivizumab.	E
Recomandare	Se recomandă folosirea evidențelor din registrul național de profilaxie specifică cu palivizumab pentru monitorizarea aderenței la protocolul de identificare a candidaților pentru profilaxia cu palivizumab și a protocolului de administrare a palivizumab.	E
Recomandare	Se recomandă folosirea evidențelor din registrul național de profilaxie specifică cu palivizumab pentru monitorizarea eficienței imunizării și a raportului cost-beneficiu.	E
Recomandare	Se recomandă ca pe baza analizării evidențelor naționale, a beneficiilor și a raportului cost-eficiență și ca urmare a datelor clinice existente să fie re-evaluate periodic categoriile de copii cu risc care necesită profilaxie cu palivizumab.	E

8. Aspecte administrative

	8.1. Unități spitalicești abilitate pentru administrarea de palivizumab	
Standard	Medicul trebuie să țină cont de faptul că profilaxia infecției cu VRS se va desfășura în unități specializate în îngrijirea și tratarea nou-născuților cu risc crescut.	E
Standard	Medicul trebuie să țină cont de faptul că păstrarea și transportul palivizumab trebuie să se realizeze la 2-8 °C, fără congelare ^[11] .	E
Argumentare	Validitatea imunizării depinde de respectarea recomandărilor privind transportul, stocarea și administrarea palivizumab indicate de producător ^[11] .	E
Standard	Farmacia unității sanitare abilitate pentru administrarea de palivizumab trebuie să asigure stocarea și eliberarea palivizumab.	E
Recomandare	Se recomandă ca unitățile sanitare care administrează palivizumab să beneficieze de facilități care să permită reducerea riscului de îmbolnăvire prin evitarea contactului candidaților la imunizare cu palivizumab cu pacienți suferinzi	E

	de afecțiuni respiratorii.	
Argumentare	Se respectă, în acest fel, măsurile generale de profilaxie și control a infecțiilor.	E
Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate sanitară să elaboreze și să respecte un protocol propriu de profilaxie, supraveghere și control a infecțiilor nosocomiale pe baza standardelor impuse de ghidul național.	B
Recomandare	Se recomandă ca unitățile sanitare să raporteze fiecare infecție nosocomială pe fișa specială de raportare a infecțiilor nosocomiale, existentă la nivelul fiecărei unități sanitare.	B
Recomandare	Se recomandă ca unitățile sanitare care îngrijesc copii cu risc crescut pentru infecție cu VRS să aloc personal de îngrijire separat pentru pacienții infectați cu acest virus.	E
Argumentare	Limitarea accesului personalului aflat în contact cu bolnavii infectați cu VRS reduce transmiterea virusului la nivelul unității sanitare.	E
Recomandare	Se recomandă ca personalul care asigură îngrijirea și terapia pacienților infectați cu VRS izolați sau din cohorte să nu aibă acces la pacienți cu risc crescut.	E
Recomandare	Se recomandă ca personalul sanitar care prezintă semne și simptome sugestive pentru infecții cu VRS să nu îngrijească pacienții cu risc crescut.	E
Recomandare	Se recomandă ca medicul neonatolog să colaboreze cu medicul infecționist pentru stabilirea deciziilor optime în situații speciale.	E
Standard	Medicul curant trebuie să informeze medicul șef de secție în cazul abaterii de la normele protocolului de profilaxie.	E
Standard	Se recomandă ca medicul neonatolog să colaboreze cu medicul cardiolog pediatru pentru stabilirea deciziilor optime în cazul copiilor cu MCC.	E
Recomandare	Se recomandă ca fiecare unitate spitalicească care efectuează profilaxie specifică cu palivizumab să redacteze propriile protocoale bazându-se pe standardele prezentate în acest ghid.	E
	8.2. Informarea părinților	
Standard	Medicul trebuie să informeze părinții, atât pe cale orală cât și în scris, despre: <ul style="list-style-type: none"> - VRS (date generale despre virus) - modul de transmitere a virusului - consecințele infecției cu VRS - măsurile eficace de prevenire a infecțiilor cu VRS - riscul crescut de infecție cu VRS al pacientului - motivația necesității administrării de palivizumab - detaliile legate de administrarea propriu-zisă a palivizumab (mod de administrare, număr de doze, interval între doze) - siguranța administrării palivizumab (anexa 6 și 7 - reacții adverse posibile) - locul (unitatea sanitară) în care se va administra palivizumab - eficiența imunoprofilaxiei - lipsa interferenței cu schema uzuală de imunizare. 	E
Standard	Medicul neonatolog trebuie să obțină consimțământul scris, informat al părinților (tutorelui) în vederea inițierii imunizării cu palivizumab.	E
Standard	Medicul neonatolog trebuie să informeze în scris medicul de familie al pacientului despre imunizarea cu palivizumab.	E
Standard	Medicul trebuie să informeze părinții despre faptul că administrarea de palivizumab este o intervenție sigură.	A
Argumentare	Numărul și severitatea reacțiilor adverse nu au fost mai mari decât în grupurile de control în studiile randomizate controlate privind profilaxia cu palivizumab (au fost înregistrate reacții adverse minore în 3% din cazuri și reacții de hipersensibilitate severă sub 1/100.000 recipienți după prima doză administrată și re-expunerii la palivizumab) ^[6,11,33] .	la

9. Bibliografie

1. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A: Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; 12(36): iii, ix-x, 1-86
2. Nichols WG, Peck Campbell AJ, Boeckh M: Respiratory Viruses Other than Influenza Virus: Impact and Therapeutic Advances. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21(2): 274–290
3. American Academy of Pediatrics. Red Book Online: Respiratory Syncytial Virus. Section 3. Summaries of Infectious Diseases 2006; 1: 560
4. Olson MR, Varga SM: Pulmonary immunity and immunopathology: lessons from respiratory syncytial virus. *Expert Rev Vaccines* 2008; 7(8): 1239-1255
5. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn: Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. *Pediatrics* 1998; 102(5): 1211-1216
6. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn: Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections, Policy Statement. *Pediatrics* 2003; 112: 1442-1446
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn: Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Modified Recommendations for Use of Palivizumab for Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections, Policy Statement, Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children. Red Book 2009: <http://aapredbook.aappublications.org/news/RSVPolicy-082409.pdf>; accesat noiembrie 2009
8. Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L: A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infectious Diseases* 2009, 9:106 doi:10.1186/1471-2334-9-106, <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/9/106>
9. de Albuquerque Diniz EM, Vieira RA, Cecon MEJ, Ishida MA, Vaz FAC: Incidence of respiratory viruses in preterm infants submitted to mechanical ventilation. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2005; 47(1): 37-44
10. Thwaites R, Piercy R: Nosocomial respiratory syncytial virus infection in neonatal units in the United Kingdom. *Acta Paediatrica* 2007; 93(s444): 23-25
11. Synagis Summary of Product Characteristics. Abbott Laboratories Ltd.; Queenborough, Kent, ME11 5EL, UK; June, 2007
12. American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn: Age Terminology During the Perinatal Period, Policy Statement, Organizational Principles to Guide and Define the Child Health Care System and/or Improve the Health of All Children. *Pediatrics* 2004, 114(5): 1362-1364
13. Engle WA, Tomashek KM, Wallman C, the Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics: "Late-Preterm" Infants: A Population at Risk. *Pediatrics*, 2007; 120(6): 1390-1401
14. World Health Organization: Sexual and reproductive health. 2005; www.who.int/reproductive-health; accesat noiembrie 2009
15. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis: Diagnosis and Management of Bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1774-1793
16. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT): Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 2493-2537
17. Feltes TF, Groothuis JR: Acute and long-term effects of infection by the respiratory syncytial virus in children with congenital cardiac malformations. *Cardiology in the Young* 2005; 15(3): 266-273
18. Feltes TF, Sondheimer HM: Palivizumab and the prevention of respiratory syncytial virus illness in pediatric patients with congenital heart disease. *Expert Opin Biol Ther* 2007; 7(9): 1471-1480
19. Broughton S, Roberts A, Fox G, Pollina E, Zuckerman M, Chaudhry S et al: Prospective study of healthcare utilization and respiratory morbidity due to RSV infection in prematurely born infants. *Thorax* 2005; 60: 1039-1044
20. Geskey JM, Thomas NJ, Brummel GL: Palivizumab: a review of its use in the protection of high risk infants against respiratory syncytial virus (RSV). *Biologics: Targets & Therapy* 2007; 1(1): 33-43
21. Chantepie A; Bureau de la Filiale de Cardiologie Pédiatrique de la Société Française de Cardiologie: Use of palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infections in children with congenital heart disease. Recommendations from the French Paediatric Cardiac Society. *Arch Pediatr* 2004; 11(11): 1402-1405
22. Hall CB: Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the "Cold War" has not ended. *Clin Infect Dis* 2000; 31(2): 590-596
23. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases: Infection Prevention and Control in Pediatric Ambulatory Settings. *Pediatrics* 2007; 120(3): 650-665
24. Posfay-Barbe KM, Zerr DM, Pittet D: Infection control in paediatrics; *Lancet Infect Dis* 2008; 8: 19-31

25. Bauer G, Bossi L, Santoalla M, Rodríguez S, Fariña D, Speranza AM: Impact of a respiratory disease prevention program in high-risk preterm infants: a prospective, multicentric study. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107(2): 111-118
26. William R, Steiner P: Treating Acute Bronchiolitis Associated with RSV. *Am Fam Physician* 2004; 69: 325-330
27. 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: 531-537
28. 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; 143(4): 532-40
29. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC: Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F286-F289
30. Papile L, Munsick-Bruno G, Schaefer A: Relationship of cerebral intraventricular hemorrhage and early childhood neurologic handicaps. *J Pediatr* 1983; 103(2): 273-277
31. de Vries LS, Eken P, Dobowitz LM: The spectrum of leukomalakia using cranial ultrasound. *Beh Brain Res* 1992; 49: 1-6
32. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA et al: Practice parameter: Neuroimaging of the neonate: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002; 58:1726-1738
33. Meissner HC, Long SS, American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases, and Committee on Fetus and Newborn: Revised Indications for the Use of Palivizumab and Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infections. *Pediatrics* 2003; 112: 1447-1452
34. Hall CB, McCarthy CA: Respiratory Syncytial Virus. In: Principles and Practice of Infectious Diseases. 6th Ed Oxford UK: Churchill Livingstone 2005; 1-49
35. Kurz H, Herbich K, Janata O, Sterniste W, Bauer K: Experience with the use of palivizumab together with infection control measures to prevent respiratory syncytial virus outbreaks in neonatal intensive care units. *J Hosp Infect* 2008; 70(3): 246-252
36. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Intravenous: Indications for Use. *Pediatrics* 1997; 99(4): 645-650
37. American Academy of Pediatrics: Respiratory syncytial virus. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, Kimberlin D: Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th Ed Elk Gove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2009: 560-569
38. Arnold SR, Wang EE, Law BJ et al: Variable morbidity of respiratory syncytial virus infection in patients with underlying lung disease: a review of the PICNIC RSV database. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(10): 866-869
39. Bellavance M, Rohlicek CV, Bigras J-L, Côté J-M, Paquet M, Lebel MH et al: Palivizumab use among children with congenital heart disease in Quebec: Impact of Canadian guidelines on clinical practice. *Paediatr Child Health* 2006; 11(1): 19-23
40. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF: Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiology in the Young* 2005, 15(3): 256-265
41. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr et al: Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137(6): 865-870
42. Breese Hall C, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA et al: The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *N Engl J Med* 2009; 360: 588-598
43. Broughton S, Bhat R, Roberts A, Zuckerman M, Rafferty G, Greenough A: Diminished lung function, RSV infection, and respiratory morbidity in prematurely born infants. *Arch Dis Child* 2006; 91: 26-30
44. Cabalka AK: Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(1 Suppl): S41-45
45. Carbonell X, Genevieve L, Micki H, Edward C, The Motavizumab, Study Group: Phase 3 Trial of Motavizumab (MEDI-524), an Enhanced Potency Respiratory Syncytial Virus (RSV) Specific Monoclonal Antibody (Mab) for the Prevention of Serious RSV Disease in High Risk Infants. Poster presented at: Pediatric Academic Societies Annual Meeting, May 8, 2007; Toronto
46. Carbonell-Estrany X, Lázaro y de Mercado P: Health economics and RSV. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10 (Suppl 1): 12-13
47. 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. *Italian Journal of Pediatrics* 2009; 35: 4 doi:10.1186/1824-7288-35-4, <http://www.ijponline.net/content/35/1/4>
48. Collins PL, Murphy BR: New Generation Live Vaccines against Human Respiratory Syncytial Virus Designed by Reverse Genetics. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2: 166-173
49. Deshpande SA, Northern V: The clinical and health economic burden of respiratory syncytial virus disease among children under 2 years of age in a defined geographical area. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1065-1069

50. Di Carlo P, Romano A, Salsa L, Gueli A, Poma A, Fucà F et al: Epidemiological assessment of Respiratory Syncytial Virus infection in hospitalized infants, during the season 2005–2006 in Palermo, Italy. *Italian Journal of Pediatrics* 2009, 35:11; doi:10.1186/1824-7288-35-11; <http://www.ijponline.net/content/35/1/11>
51. Elliott MB, Pryharski KS, Yu Q, Parks CL, Laughlin TS, Gupta CK et al: Recombinant Respiratory Syncytial Viruses Lacking the C-Terminal Third of the Attachment (G) Protein Are Immunogenic and Attenuated In Vivo and In Vitro. *Journal of Virology* 2004; 78: 5773-5783
52. Eisenhut M: Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection – a systematic review. *Critical Care* 2006; 10: R107; doi:10.1186/cc4984
53. Fanos V, Scarcella A, Puddu M, Gallini F, Tuminelli F, Bragetti P et al: Respiratory disorders and hospitalization rates during the second RSV season in preterm infants who received palivizumab prophylaxis during their first RSV season. *J Chemother* 2009; 21(3): 302-310
54. Fariña D, Rodríguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, González H et al: Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(4): 287-291
55. Feller AE, Morrison WE, Straumanis JP: Prior receipt of palivizumab prophylaxis among patients admitted to the Pediatric Intensive Care Unit with Respiratory Syncytial Virus: A retrospective cohort study. *The Internet Journal of Pediatrics and Neonatology* 2008; 8(2); http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_pediatrics_and_neonatology.html
56. Figueras-Aloy PJ, Carbonell-Estrany X, Quero J: The 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(9): 815-820
57. Figueras Aloy PJ, Quero J, Doménech E, López Herrera MC, Izquierdo I, Losada A et al: Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 357-362
58. Geskey JM, Ceneviva GD, Brummel GL, Graff GR, Javier M-C: Administration of the first dose of palivizumab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus in infants before hospital discharge: What is the evidence for its benefit? *Clinical Therapeutics* 2004; 26(12): 2130-2137
59. Geskey JM, Thomas NJ, Brummel GL: Palivizumab in congenital heart disease: should international guidelines be revised? *Expert Opinion on Biological Therapy* 2007; 7(11): 1615-1620
60. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, et al: Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child* 1986; 140(6): 543-546
61. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti PAJ, Hagan J et al: Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalization for RSV infection. *Arch Dis Child* 2004; 89: 673-678
62. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S et al: Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2001; 85: 463-468
63. Groothuis JR: Role of antibody and use of respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin to prevent severe RSV disease in high-risk children. *J Pediatr* 1994; 124(5 Pt 2): S28-32
64. Groothuis JR, Nishida H: Prevention of respiratory syncytial virus infections in high-risk infants by monoclonal antibody (palivizumab). *Pediatr Int* 2002; 44(3): 235-241
65. Groothuis JR, Simoes EA, Hemming VG: Respiratory syncytial virus (RSV) infection in preterm infants and the protective effects of RSV immune globulin (RSVIG). *Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. Pediatrics* 1995; 95(4): 463-467
66. Groothuis JR, Simoes E, Levin MJ, Hall CB, Long CE, Rodriguez WJ et al, for The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group: Prophylactic Administration of Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin to High-Risk Infants and Young Children. *N Engl Med J* 1993; 329(21): 1524-1530
67. Hall CB: Respiratory syncytial virus and parainfluenza virus. *New Engl Med J* 2001; 344(25): 1917-1928
68. Harkensee C, Brodli M, Embleton ND, Mckean M: Passive immunisation of preterm infants with palivizumab against RSV infection. *J Infect* 2006; 52(1): 2-8
69. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpää R, Ruuskanen O: Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F64-F68
70. Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M et al: Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J.* 2004; 23(1): 27-31
71. Joffe S: Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104(3 Pt 1): 419-427
72. Jones B, Zhan X, Mishin V, Slobod KS, Surman S, Russell CJ et al: Human PIV-2 recombinant Sendai virus (rSeV) elicits durable immunity and combines with two additional rSeVs to protect against hPIV-1, hPIV-2, hPIV-3, and RSV. *Vaccine* 2009; 27(12): 1848-1857
73. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J: Economic Analyses of Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis in High-Risk Infants. A Systematic Review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 1034-1041
74. Kliegman RM, Marcandante KJ et al: *Nelson Essentials of Pediatrics*; 5th Ed Elsevier Saunders 2006; 625-654

75. Klimek M, Kwinta P, Kruczek P, Pietrzyk JJ: Respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants—four seasons' experience. *Przegl Lek* 2009; 66(1-2): 34-38
76. Lanctôt KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride JE, Chiu A, Hui C 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* 2008; 24(11): 3223-3227
77. Langston C, Kida K, Reed M, et al: Human lung growth in late gestation and in the neonate. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129(4): 607-613
78. Law BJ, Langley JM, Allen U et al: The pediatric investigators collaborative network on infections in Canada study of predictors of hospitalisation for respiratory syncytial virus infection for infants born at 33 through 35 completed weeks of gestation. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(9): 806-814
79. Lázaro y de Mercado PP, Figueras Aloy J, Doménech Martínez E, Echániz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Wood MA et al: La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr* 2006; 65: 316-324
80. Leader S, Kohlhasse K: Recent trends in severe respiratory syncytial virus (RSV) among US infants, 1997 to 2000. *J Pediatr* 2003; 143(5 Suppl): S127-S132
81. LeVine AM, Elliott J, Whitsett JA, Srikiatkachorn A, Crouch E, DeSilva E et al: Surfactant Protein-D Enhances Phagocytosis and Pulmonary Clearance of Respiratory Syncytial Virus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2004; 31: 193-199
82. Mandell GL, Bennett JE et al: Principles and Practice of Infectious Diseases 5th Ed New York: Elsevier/Churchill Livingstone 2005; vol 1, 174(7): 4356-4364
83. Meissner HC, Anderson LJ, Pickering LK: Annual Variation in Respiratory Syncytial Virus Season and Decisions Regarding Immunoprophylaxis With Palivizumab. *Pediatrics* 2004; 114: 1082-1084
84. Mohapatra S, Boyapalle S: Epidemiologic, Experimental, and Clinical Links between Respiratory Syncytial Virus Infection and Asthma. *Clinical Microbiology Reviews* 2008; 21: 495-504
85. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J: Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. *Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. J Pediatr* 1992; 121(3): 348-354
86. 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(11): 1470-1473
87. Nuijten MJ, Wittenberg W, Lebmeier M: Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics* 2007; 25(1): 55-71
88. Okoko JB, Wesumperuma HL, Hart CA: The influence of prematurity and low birthweight on transplacental antibody transfer in a rural West African population. *Tropical Medicine & International Health* 2001; 6(7): 529-534
89. Pampinella D, Motisi D, Corsello G, van Drunen Littel-van den Hurk S, Mapletoft JW, Arsic N et al: Immunopathology of RSV infection: prospects for developing vaccines without this complication. *Rev Med Virol* 2007; 17(1): 5-34
90. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J; IRIS Study Group: Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(9): 823-827
91. Piedra PA: Clinical experience with respiratory syncytial virus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): S94-S99
92. Piedra PA, Englund JA, Glezen WP: Respiratory syncytial virus and parainfluenza viruses. In Richman DD, Whitley RJ, Hayden F eds. *Clinical Virology*. Malden, MA: Blackwell Publishing; 2002: 763-790
93. Pinto-Prades JL, Ortún-Rubio V, Puig-Junoy J: El análisis coste-efectividad en sanidad. *Atención Primaria* 2001; 27(4): 275-278
94. Prais D, Schonfeld T, Ami J: Admission to the Intensive Care Unit for Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A National Survey before Palivizumab Use. *Pediatrics* 2003; 112: 548-552
95. Rackham OJ, Thorburn K, Kerr SJ: The potential impact of prophylaxis against bronchiolitis due to the respiratory syncytial virus in children with congenital cardiac malformations. *Cardiology in the Young* 2005, 15(3): 251-255
96. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJ, Lebmeier M, Wittenberg W: Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther* 2008; 30(4): 749-760
97. Robbins JM, Tilford JM, Jacobs RJ, Wheeler JG, Gillaspay SR, Schutze GE et al: Costs and Respiratory Syncytial Virus. *Pediatrics* 2001; 107: 608-609
98. Rodriguez WJ, Gruber WC, Welliver RC, Groothuis JR, Simoes EA, Meissner HC et al: Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin intravenous therapy for RSV lower respiratory tract infection in infants and young children at high risk for severe RSV infections: Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *Pediatrics* 1997; 99(3): 454-461
99. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH: Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J of Pediatrics* 2003; 162(4): 237-244
100. Romero JR: Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): S46-S54
101. Schultz C, Richter N, Moller JC, Bucsky B: IFN-c response and IL-8 plasma levels in neonates with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Correspondence. Eur Respir J* 2001; 17: 321-324

102. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B: Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergy at Age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1501-1507
103. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F et al: Severe Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy and Asthma and Allergy at Age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137-141
104. Simoes EAF, Carbonell-Estrany X: Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): S13-S18
105. Simoes EAF, Sondheimer HM et al: Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial disease in infants and children with congenital heart disease; *J Pediatrics* 1998; (133): 492-499
106. Simoes EAF et al: Palivizumab Prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus, and Subsequent Recurrent Wheezing. *J Pediatr* 2007; 151: 34-42
107. Simon A, Ammann RA, Wilkesmann A, Eis-Hübinger AM, Schildgen O, Weimann E et al DSM RSV Paed Study Group: Respiratory syncytial virus infection in 406 hospitalized premature infants: results from a prospective German multicentre database. *Eur J Pediatr* 2007; 166(12): 1273-1283
108. Speer ME, Boron M, McLaurin K, Cohen A, Rankin M, Groothuis J: Palivizumab Outcomes Registry 2000 To 2004: Delayed Prophylaxis In Children At High Risk Of Respiratory Syncytial Virus (Rsv) Disease; *Neonatology Today* 2007; 2(4): 1-5
109. Stedman TL: *Stedman's Medical Dictionary*. 27th Ed Philadelphia Lippincott Williams & Wilkins 2000; 27-36
110. Stensballe LG, Devasundaram KJ, Simoes EAF: Respiratory syncytial virus epidemics: the ups and downs of a seasonal virus. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): S21-S32
111. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM: 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
112. Stoicescu SM, Ciocoiu R, Orășeanu D: The experience of Plivizumab administration in Romania. *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology* 2009; XIII(3): 295-299
113. Takimoto T, Hurwitz JL, Zhan X, Krishnamurthy S, Prouser C, Brown B et al: Recombinant Sendai Virus as a Novel Vaccine Candidate for Respiratory Syncytial Virus. *Viral Immunology* 2005; 18(2): 255-266
114. Tecu C, Orășanu D, Sima A, Opreșan G, Alexandrescu V, Samoilă N: Diagnosticul de laborator rapid al bronșiolitelor și VRS la sugar și copilul mic. *Bacteriologia, Virusologia, Parazitologia, Epidemiologia* 2006; 51(1-2): 82-85
115. Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M: Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants—implications for use of RSV immune globulin. *Arch Dis Child* 2000; 83: 122-127
116. Tulloh RMR, Feltes TF: The European Forum for Clinical Management: prophylaxis against the respiratory syncytial virus in infants and young children with congenital cardiac disease. *Cardiology in the Young* 2005;15(3): 274-278
117. Tulloh R, Marsh M, Blackburn M, Casey F, Lenney W, Weller P et al: Working Group of the British Paediatric Cardiac Association: Recommendations for the use of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus in infants with congenital cardiac disease. *Cardiol Young* 2003; 13(5): 420-423
118. Vogel AM, McKinlay MJ, Ashton T, Lennon DR, Harding JE, Pinnock R et al: Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand, *J of Paediatrics and Child Health* 2002; 38(4): 352-357
119. Walsh EE, McConnochie KM, Long CE et al: Severity of respiratory syncytial virus infection is related to virus strain. *J Infect Dis* 1997; 175(4): 814-820
120. Warren A, Langley JM, Thomas W, Scott J: Optimizing the delivery and use of a new monoclonal antibody in children with congenital heart disease: A successful provincial respiratory syncytial virus prophylaxis program. *Can J Cardiol* 2007; 23(6): 463-466
121. Wegner S, Jacobson Vann J, Liu G, Byrns P, Cypra C, Campbell W et al: Direct Cost Analyses of Palivizumab Treatment in a Cohort of At-Risk Children: Evidence From the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics* 2004; 114: 1612-1619
122. Weisman LE: Contemporary diagnosis and management of Respiratory Syncytial Virus. In: Weisman LE, Groothuis JR: Contemporary diagnosis and management of respiratory syncytial virus. Newtown PA Handbooks in Health Care Co 2000; 5, 37-59, 72-83, 122-131, 136-146, 153-155, 157-172, 210-217
123. Wu S-Y, Bonaparte J, Pyati S: Optimal Timing and Dosing Intervals of Palivizumab in Premature Neonates: Still Some Work to Do: In Reply. *Pediatrics* 2005; 115: 1440-1441
124. Wu S-Y, Bonaparte J Pyati S: Palivizumab Use in Very Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics* 2004; 114: e554-e556
125. Yeung CY, Hobbs JR: Serum-gamma-G-globulin levels in normal premature, post-mature, and "small-for-dates" newborn babies. *Lancet* 1968; 1(7553): 1167-1170
126. Yount LE, Mahle WT: Economic Analysis of Palivizumab in Infants with Congenital Heart Disease. *Pediatrics* 2004; 114: 1606-1611
127. [http://securews.healthnowny.com/wps/wcm DrugTherapyGuidelines:Synagis \(palivizumab\);](http://securews.healthnowny.com/wps/wcm DrugTherapyGuidelines:Synagis (palivizumab);) accesat octombrie 2009
128. Berman Rosenzweig E, Widlitz AC, Barst RJ: Pulmonary Arterial Hypertension in Children. *Pediatric Pulmonology* 2004; 38: 2-22

129. Haworth SG: The management of pulmonary hypertension in children. Arch Dis Child 2008; 93: 620-625
130. Widlitz A, Barst RJ: Pulmonary arterial hypertension in children. In Dinh-Xuan AT, Humbert M, Naeije R: Advances in Pathobiology, Diagnosis, and Treatment of Pulmonary Hypertension. Number 5. Eur Respir J 2003; 21: 155-176
131. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP): Concept paper on the need for the development of a paediatric addendum to the CHMP guideline on the clinical investigations of medicinal products for the treatment of pulmonary arterial hypertension. London, 22 January 2009, doc. Ref. Emea/chmp/ewp/644261/2008.

10. Anexe

Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirile de Consens

Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Anexa 3. Clasificarea funcțională a hipertensiunii pulmonare

Anexa 4. Clasificarea a hemoragiilor intraventriculare

Anexa 5. Clasificarea leucomalaciei periventriculare

Anexa 6. Reacții adverse semnalate la administrarea de palivizumab la prematurii și copiii cu BPC

Anexa 7. Reacții adverse fost semnalate la administrarea de palivizumab la copiii cu MCC

10.1. Anexa 1. Lista participanților la Întâlnirile de Consens

Lista participanților la Întâlnirea de Consens de la Iași, 22 octombrie 2009

Prof. Dr. Silvia Maria Stoicescu – IOMC Polizu, București

Prof. Dr. Maria Stamatina – Maternitatea Cuza Vodă Iași

Prof. Dr. Gabriela Zaharie – Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie I, Cluj Napoca

Prof. Dr. Constantin Ilie – Maternitatea Bega, Timișoara

Conf. Dr. Manuela Cucerea – Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

Șef Lucr. Dr. Luminița Păduraru – Maternitatea Cuza Vodă Iași

As. Dr. Marta Simon – Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

Dr. Gabriela Olariu – Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara

Dr. Adrian Ioan Toma – Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Panait Sârbu”, București

Dr. Adrian Crăciun – Maternitatea Cantacuzino, București

Dr. Doina Broscăuncianu – IMOC Polizu, București

Dr. Anca Bivoleanu – Maternitatea Cuza Vodă Iași

Dr. Maria Alboi – Maternitatea Cuza Vodă Iași

Dr. Andreea Avasiloaiei – Maternitatea Cuza Vodă Iași

Dr. Monika Rusneak – Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

Dr. Mihaela Țunescu – Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara

Dr. Daniela Icma – Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara

Dr. Eugen Mățu – Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Panait Sârbu”, București

Dr. Maria Livia Ognean – Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

Invitați:

Dr. Mihai Horga – UNFPA

Nicu Fota - CRED

Lista participanților la Întâlnirea de Consens din 7-8 decembrie 2009, București

Prof. Dr. Silvia Maria Stoicescu – IOMC Polizu, București

Prof. Dr. Maria Stamatina – Maternitatea Cuza Vodă Iași

Prof. Dr. Gabriela Zaharie – Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie I, Cluj Napoca

Prof. Dr. Constantin Ilie – Maternitatea Bega, Timișoara

Conf. Dr. Manuela Cucerea – Spitalul Clinic Județean de Urgență, Tg. Mureș

Conf. Dr. Valeria Filip – Spitalul Clinic Județean Oradea

Șef Lucr. Dr. Ligia Blaga – Clinica de Obstetrică Ginecologie II, Cluj Napoca

Șef Lucr. Dr. Luminița Păduraru – Maternitatea Cuza Vodă Iași

Dr. Gabriela Olariu – Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara

Dr. Adrian Ioan Toma – Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Panait Sârbu”, București

Dr. Adrian Crăciun – Maternitatea Cantacuzino, București

Dr. Mirela Ciurea - Maternitatea Cantacuzino, București

Dr. Anca Bivoleanu – Maternitatea Cuza Vodă Iași

Dr. Mihaela Țunescu – Spitalul de Obstetrică-Ginecologie „D. Popescu”, Timișoara

Dr. Eugen Mătu – Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Panait Sârbu”, București

Dr. Monica Popa - Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie I, Cluj Napoca

Dr. Carmen Voicilă – IOMC Polizu, București

Dr. Maria Livia Ognean – Spitalul Clinic Județean de Urgență Sibiu

Invitat:

Dr. Roxana Iliescu – CRED

10.2. Anexa 2. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor

Tabel 1. Clasificarea tăriei aplicate gradelor de recomandare

Standard	Standardele sunt norme care trebuie aplicate rigid și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiuni	Opțiunile sunt neutre din punct de vedere a alegerii unei conduite, indicând faptul că mai multe tipuri de intervenții sunt posibile și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Tabel 2. Clasificarea puterii științifice a gradelor de recomandare

Grad A	Necesită cel puțin un studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi la sau Ib).
Grad B	Necesită existența unor studii clinice bine controlate, dar nu randomizate, publicate pe tema acestei recomandări (nivele de dovezi IIa, IIb sau III).
Grad C	Necesită dovezi obținute din rapoarte sau opinii ale unor comitete de experți sau din experiența clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu (nivele de dovezi IV). Indică lipsa unor studii clinice de bună calitate aplicabile direct acestei recomandări.
Grad E	Recomandări de bună practică bazate pe experiența clinică a grupului tehnic de elaborare a acestui ghid.

Tabel 3. Clasificarea nivelelor de dovezi

Nivel Ia	Dovezi obținute din meta-analiza unor studii randomizate și controlate.
Nivel Ib	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput.
Nivel IIa	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput.
Nivel IIb	Dovezi obținute din cel puțin un studiu quasi-experimental bine conceput, preferabil de la mai multe centre sau echipe de cercetare.
Nivel III	Dovezi obținute de la studii descriptive, bine concepute.
Nivel IV	Dovezi obținute de la comitete de experți sau experiență clinică a unor experți recunoscuți ca autoritate în domeniu.

10.3. Anexa 3. Clasificarea funcțională a hipertensiunii pulmonare modificată după clasificarea funcțională a New York Heart Association, conform OMS 1998^[16]

Clasa I	Pacienți cu hipertensiune pulmonară fără limitarea activităților fizice. Activități fizice uzuale nu determină dispnee sau fatigabilitate, dureri toracice sau iminența sincopei, neexplicabile.
Clasa II	Pacienți cu hipertensiune pulmonară care determină limitarea ușoară a activității fizice. Pacienții prezintă confort în repaus. Activități uzuale produc dispnee sau fatigabilitate, durere toracică sau iminența sincopei, neexplicabile.
Clasa III	Pacienți cu hipertensiune pulmonară care determină limitarea marcată a activității fizice. Pacienții prezintă confort în repaus. Activități mai ușoare decât cele uzuale produc dispnee sau fatigabilitate, durere toracică sau iminența sincopei, neexplicabile.
Clasa IV	Pacienți cu hipertensiune pulmonară incapabili să desfășoare vreo activitate fizică fără simptome. Acești pacienți manifestă semne de insuficiență cardiacă dreaptă. Dispneea și/sau fatigabilitatea pot fi prezente chiar și în repaus. Disconfortul este crescut de orice activitate fizică.

10.4. Anexa 4. Clasificarea a hemoragiilor intraventriculare după Papile^[30]

Gradul	Definiția
I	Limitată la matricea germinativă (hemoragie subependimară)
II	Hemoragie intraventriculară
III	Hemoragie intraventriculară însoțită de dilatare ventriculară
IV	Hemoragie intraventriculară însoțită de dilatare ventriculară și extensie periventriculară

10.5. Anexa 5. Clasificarea leucomalaciei periventriculare după de Vries^[31]

Gradul	Definiția
I	Ecodensități tranzitorii periventriculare persistente 7 zile sau mai mult
II	Ecodensități periventriculare care evoluează spre chisturi mici localizate frontoparietal
III	Ecodensități periventriculare care evoluează spre formare extensivă de leziuni chistice periventricular
IV	Ecodensități care se extind spre substanța albă profundă și evoluează cu formare extensivă de leziuni chistice

10.6. Anexa 6. Reacții adverse semnalate după administrarea de palivizumab la prematurii și copiii cu BPC

Investigații diagnostice	Mai puțin frecvente	Creșterea AST, creșterea ALT Teste funcționale hepatice anormale
Tulburări hematologice și limfatice	Mai puțin frecvente	Leucopenie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Wheesing Rinită Tuse
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente Mai puțin frecvente	Diaree Vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Infecții virale Infecții ale tractului respirator superior
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente	Febră, reacție la locul injecției Durere
Tulburări psihice	Frecvente	Nervozitate

10.7. Anexa 7. Reacții adverse semnalate după administrarea de palivizumab la copiii cu MCC

Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Somnolență Hiperkinezie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Mai puțin frecvente	Rinită
Tulburări gastro-intestinale	Mai puțin frecvente	Vărsături Diaree sau constipație
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Erupții cutanate Eczemă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Gastroenterită Infecții ale tractului respirator superior
Tulburări vasculare	Mai puțin frecvente	Hemoragie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente Mai puțin frecvente	Febră, reacție la locul injecției Astenie
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Nervozitate