

Imunoprofilaxia do vírus sincicial respiratório com palivizumabe em crianças em hospital da zona sul de São Paulo

BIZARRIA LIMA MJ, DEL LLANO ARCHONDO ME, RIBEIRO DA SILVA A

Universidade Santo Amaro. São Paulo (Brasil)

Fecha de recepción: 11/02/2019 - Fecha de aceptación: 10/04/2019

RESUMO

As infecções agudas do trato respiratório inferior (IATRIs) são a primeiras causas de mortes nos países de baixa renda e a quarta nos países de média renda, que incluem o Brasil. O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente de infecções agudas do trato respiratório inferior, a causa mais conhecida bronquiolite, entre lactentes e jovens crianças. O palivizumabe é um anticorpo monoclonal imunoglobulina G subclasse 1 (IgG1) humanizado indicado para infecções do trato respiratório causado pelo VSR. Desenvolvimento de protocolo de imunização, e monitoramento do uso do palivizumabe em pacientes pediátricos de alto risco; verificando se a profilaxia com o palivizumabe reduz as taxas de internações e de mortalidade por VSR. O farmacêutico é parte fundamental no desenvolvimento dos protocolos clínicos, pois realiza um importante tra-

balho no seguimento farmacoterapêutico. Estudo observacional, prospectivo, em crianças com o risco de infecção grave por VSR que receberam palivizumabe de acordo com os critérios clínicos estabelecidos no Protocolo Federal da Portaria nº 522 de 13/05/2013. Os indivíduos foram seguidos por meio de visitas mensais. Implantação do protocolo de uso do palivizumabe dentro da instituição de saúde, nele foram estabelecidos, parâmetros e padrões, visando uma maior agilidade e eficiência dos processos. Foram acompanhados 14 neonatos e jovens crianças, 42,8% foram prematuros, 28,5% apresentavam displasia broncopulmonar e 28,5% cardiopatia congênita. Três óbitos (21,4%) foram registrados durante o acompanhamento. Os resultados mostraram que a imunização passiva com o palivizumabe é uma ferramenta importante na prevenção de infecções pelo VSR.

Palavras chaves: **Vírus sincicial respiratório (VSR), palivizumabe, pediatria.**

Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus with palivizumab in children at a hospital in the southern zone of São Paulo

SUMMARY

Acute lower respiratory tract infections (IATRIs) are the main cause of death in low-income countries and the fourth in middle-income countries, which include Brazil. Respiratory syncytial virus (RSV) is the main agent of acute lower respiratory tract infections, the most well known cause of bronchiolitis, among infants and young children. Palivizumab is a humanized immunoglobulin G subclass 1 (IgG1) monoclonal antibody indicated for respiratory tract

infections caused by RSV. The pharmacist is a fundamental part in the development of clinical protocols, as it performs an important work in the pharmacotherapeutic follow-up. Development of an immunization protocol and monitoring the use of palivizumab in high-risk pediatric patients; verifying whether prophylaxis with palivizumab reduces hospitalization rates and RSV mortality. Observational prospective study in children at risk of severe RSV infection who received palivizumab accor-

ding to the clinical criteria established in the Federal Protocol of Administrative Rule nº 522 of 05/13/2013. Children were followed through monthly visits. Implementation of the protocol for the use of palivizumab on the health institution, in which parameters, standards and parameters were established, aim at greater agility and efficiency of the processes. 14 neonates and young children were followed, 42.8% were premature, 28.5% had bronchopulmonary dysplasia and 28.5% had congenital heart disease. Three deaths (21.4%) were recorded during follow-up. The results showed that passive immunization with palivizumab are an important tool in the prevention of RSV infections.

Key Words: **Respiratory syncytial virus (RSV), palivizumab, pediatrics.**

INTRODUÇÃO

As doenças respiratórias na infância tornaram-se umas das principais causas para elevação do número maior de consultas e internações, acometendo crianças menores de cinco anos e tornando a principal causa de mortalidade infantil¹. As infecções agudas do trato respiratório inferior (IATRI) é a primeira causa de mortes nos países de baixa renda e a quarta nos países de média renda, que incluem o Brasil².

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o agente responsável por 41,7 a 83,6% dos casos de bronquiolite viral aguda (BVA) no mundo. No Brasil, o VSR é responsável por 31,9 a 64% dos pacientes internados com BVA³.

O VSR é o principal agente de infecções agudas do trato respiratório inferior, sendo a causa mais conhecida bronquiolite, entre lactentes e crianças com menos de dois anos. É responsável pelo aumento nas taxas de internações durante o inverno no primeiro ano de vida⁴.

A infecção pelo VSR apresenta caráter sazonal, com predominância entre o período do outono e o inverno, sendo o Brasil um país tropical, esse período de sazonalidade apresenta diferenças no padrão de circulação do vírus, ou seja, a prevalência e a incidência diferem de um estado para outro podendo começar antes ou persistir por mais tempo. Segundo o ministério da saúde (MS) a região sudeste (São Paulo) tem uma maior circulação desse vírus entre os meses de março a julho⁵.

A transmissão se faz pelo contato direto com as secreções respiratórias e pelo contato indireto, de objetos e superfícies contaminadas, podendo sobreviver por até 24 horas. A transmissibilidade inicia-se 2 dias antes do aparecimento dos sinais e sintomas, sendo que, a disseminação pode persistir por até 4 semanas. A infecção ocorre quando o vírus atinge as mucosas conjuntivas da orofaringe e da nasofaringe, além de ser transmitido pela inalação de gotículas eliminadas através de tosses ou espirros de pessoas infectadas. A ocorrência desses surtos acontece tanto nas comunidades como em ambientes hospitalares, principalmente dentro das Unidades de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal e Pediátrica^{6,7}.

O VSR pertence à família *Paramyxoviridae*, do gênero pneumovírus, é envolvido com um genoma de RNA de cadeia simples e de sentido negativo, é composto por uma bicamada lipídica, e tem em sua estrutura as glicoproteínas F, onde tem ligação viral e medeia o processo de fusão entre o vírus e as membranas celulares do hospedeiro, formando um sincício, e a proteína G que participa da adesão entre o vírus e a célula do hospedeiro⁸.

O anticorpo

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal imunoglobulina G subclasse 1 (IgG1) humanizado indicado para infecções do trato respiratório causado pelo VSR. O anticorpo é composto de 95% de aminoácidos humanos e 5% murinos⁹.

O palivizumabe liga-se a glicoproteína F do VSR, bloqueando a ligação e absorção pelos receptores celulares do hospedeiro, inibindo a replicação e a propagação do VSR, apresentando uma atividade inibitória e neutralizante⁹.

O palivizumabe foi aprovado pelo Food and Drugs Administration (FDA) em 1998, no ano de 2007 passou a ser utilizado no estado de São Paulo, e em 2014 passou a ser disponibilizado pelo Sistema Único de Saúde (SUS)³.

O Ministério da Saúde (MS), por meio da Portaria de nº 522 de 2013 aprovou o protocolo para o uso clínico do palivizumabe, o uso em larga escala não foi possível em razão do custo elevado da medicação, sendo assim, foi desenvol-

vido por especialistas da área o protocolo federal com critérios de inclusão dos pacientes que podem utilizar o palivizumabe de forma gratuita⁵.

A posologia recomendada de palivizumabe é dose 15 mg/kg de peso corporal, uma vez por mês durante períodos de sazonalidade do VSR, uso exclusivo por via intramuscular (IM), com intervalos de 30 dias, podendo variar de 28 a 32 dias o período para aplicação das próximas doses. A dose deve ser igual a: peso do paciente (kg) x 15 mg/kg ÷ 100 mg /ml de palivizumabe, sendo que, os volumes superiores a 1 ml devem ser administrados em doses divididas⁹.

Protocolo

Atualmente as equipes de saúde têm trabalhado no desenvolvimento de protocolos clínicos no atendimento a pacientes. Nos protocolos clínicos, a tomada de decisão se dá a partir de evidências científicas, tornando a prática mais efetiva e segura em benefício do paciente. O atendimento em saúde baseado em evidências também reduz os custos de saúde na medida em que evita procedimentos desnecessários, sendo a prática do empirismo justificável apenas em situações não contempladas pelo protocolo¹⁰.

Uma aplicação muito importante de protocolos clínicos baseados em evidência se refere ao estudo da aderência ao tratamento medicamentoso¹¹.

A implantação de um protocolo de uso do palivizumabe dentro da instituição de saúde é de extrema importância, onde serão estabelecidos, parâmetros e padrões para a utilização da tecnologia, tendo em vista, uma maior agilidade e eficiência dos processos.

Segundo Wang *et al.*¹² a profilaxia com o palivizumabe é uma ferramenta comprovada contra o VSR. É um dos investimentos em saúde mais rentáveis, e é clinicamente eficaz para reduzir os riscos de infecção do trato respiratório inferior pelo VSR.

Segundo Checchia *et al.*¹³ a administração mensal de palivizumabe durante o período de sazonalidade resultou em uma diminuição de 45% a 55% nas taxas de hospitalização, o uso da profilaxia também foi associada a redução da mortalidade entre as crianças com critério para a utilização do medicamento.

O farmacêutico é parte fundamental no desenvolvimento dos protocolos clínicos, pois realiza um importante trabalho no seguimento farmacoterapêutico, monitorando a efetividade, a segurança e a adesão aos protocolos clínicos, procurando detectar problemas relacionados aos medicamentos e propondo intervenções saneadoras¹⁰.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo observacional, prospectivo, em crianças com o risco de infecção grave por VSR que receberam palivizumabe de acordo com os critérios clínicos estabelecidos no Protocolo Federal da Portaria de nº 522 de 13 de maio de 2013. Os indivíduos foram seguidos por meio de visitas mensais, após a aplicação da primeira dose do anticorpo, o acompanhamento será feito durante todo o período de sazonalidade do VSR de março a julho, avaliando assim as evoluções no quadro clínico, possível hospitalização durante a profilaxia com o palivizumabe e a adesão a imunização.

Crerios de inclusão

Foram incluídas no estudo as crianças com indicação de palivizumabe de acordo com a Portaria de nº 522 de 13 de maio de 2013 para prevenção da infecção pelo VSR, ou seja:

- Crianças com menos de 1 ano de idade que nasceram prematuras com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas;
- Crianças portadoras de displasia bronco pulmonar sintomática; e
- Crianças portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Características da amostra

Foram incluídos no estudo 14 neonatos e jovens crianças, dos quais, 57,1% foram imunizados na UTI Neonatal, 21,4% na Clínica Pediátrica, 14,2% na UTI Pediátrica, e 7,1% na Clínica Cirúrgica Pediátrica. Considerando o diagnóstico 42,8% foram prematuros, 28,5% apresentavam displasia broncopulmonar e 28,5% cardiopatia congênita. Três óbitos (21,4%) foram registrados durante todo o acompanhamento, sendo que, estes óbitos não estão relacionados com o uso do palivizumabe ou à infecção por VSR, e sim devido à complexidade dos casos. (Conforme o Figura 1).

Adesão a imunização

De 14 pacientes coletados 71,4% dos pacientes aderiram a imunoprofilaxia durante o período sazonal, e 28,5% dos pacientes não aderiram à imunização, a não adesão está relacionada ao absenteísmo (falta sem justificativa, criança tinha outra consulta agendada no mesmo dia). O número total de doses administradas foi de 37 entre os meses de fevereiro a julho, o motivo mais frequente da indicação do palivizumabe foi à prematuridade que em alguns casos estava associado com outra indicação. (Conforme Figura 2).

Internações devido à VSR

De 14 pacientes coletados ocorreram apenas 2 episódios de infecção por VSR que necessitaram de internação, os dois casos eram de bebês prematuros. Analisando os dados e considerando o tamanho da amostra, é possível assegurar que a imunização passiva com o palivizumabe é a principal ferramenta na prevenção de infecções pelo VSR. É importante ressaltar que a maioria das infecções e hospitalizações causadas pelo VSR, ocorre em lactentes e crianças jovens saudáveis, ou seja, não incluídas nos critérios de elegibilidade.

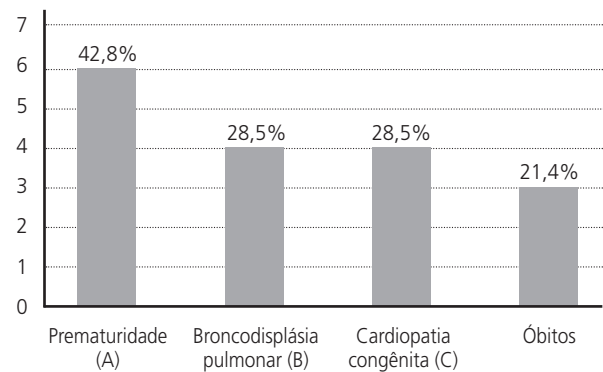
O estudo Impact RSV¹⁴ é o único estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego controlado com placebo, realizado com crianças com prematuridade ou displasia broncopulmonar. Foram incluídas 1.502 crianças (placebo: 500 e palivizumabe: 1.002). Os autores concluíram que houve uma redução de 55% na hospitalização em crianças em uso do palivizumabe 4,8% *versus* 10,6% em crianças que fizeram o uso de placebo. (Conforme Figura 3).

Implantação do protocolo de monitoramento de pacientes em uso de palivizumabe

A elaboração e implantação do protocolo dentro da instituição cumprem um papel relevante na padronização dos processos, sendo uma ferramenta norteadora, com o objetivo de desenvolver parâmetros e padrões, possibilitando que o profissional de saúde tenha uma visão geral e detalhada de cada procedimento.

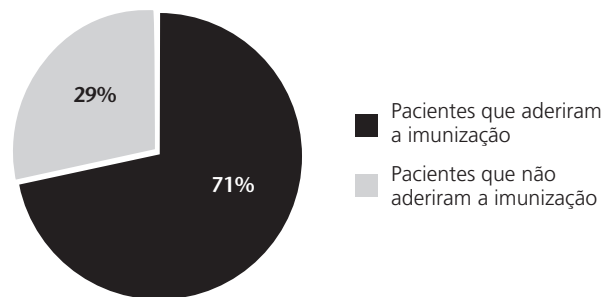
O protocolo se inicia a partir do momento em que o paciente tem a indicação para o uso do palivizumabe de acordo com a Portaria de nº 522 de 13 de maio de 2013 e se estende até o final da sazonalidade.

Figura 1. Número de pacientes coletados



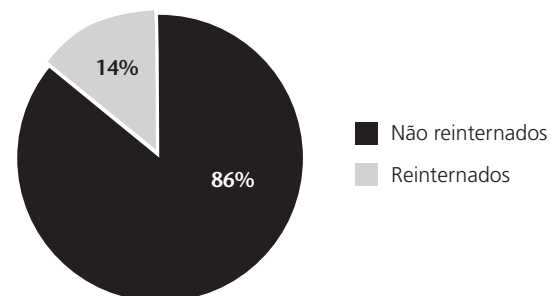
Fonte: do autor, 2018.

Figura 2. Adesão a imunização



Fonte: do autor, 2018.

Figura 3. Internações devido a VSR



Fonte: do autor, 2018.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados encontrados no estudo é possível concluir que o uso do palivizumabe é eficaz na redução de hospitalização de pacientes pediátricos de alto risco, são necessários estudos de farmacoeconomia para avaliar se o alto custo o torna inviável em toda a população vulnerável.

Em relação à implantação do protocolo de monitoramento de pacientes em uso de palivizumabe, foi essencial para padronização de procedimentos e trouxe um aumento significativo da qualidade e produtividade do processo no hospital em suas diferentes etapas.

A presença do farmacêutico no seguimento dos pacientes, monitorização do processo e implementação do protocolo trouxe uma melhora da assistência prestada e estabeleceu padrões de segurança do paciente.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

BIBLIOGRAFIA

1. Prato MIC, Silveira da A, Neves ET, Bulbaltz FL. Doenças respiratórias na infância: uma revisão integrativa. Rev. Soc. Bras. Enferm. Ped. v.14, n.1, p 33-Julho 2014.
2. Ferone EA, Berezin EM, Durigon GS, Finelli C, Felício MCC, Storni JG, et al. Clinical and epidemiological aspects related to the detection of adenovirus or respiratory syncytial virus in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection. J Pediatr (Rio J). 2014;90(1):42--49 [acessado em 16 set 2017]. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021755713001824?via%3DIihub>.
3. Boletim da Sociedade Brasileira de Pediatria [acessado em 03 set 2017]. Disponível em: <http://www.spsp.org.br/site/asp/boletins/AT2-2.pdf> acesso em 03/09/2017.
4. Monteiro AIMP, Bellei NCJ, Sousa AR, dos Santos AMN, Weckx LY. Respiratory infections in children up to two years of age on prophylaxis with palivizumabe. Rev Paul Pediatr. 2014;32(2):152-8 [acessado em 16 set 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25119744>.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 522, de 13 de maio de 2013. Protocolo de uso do Palivizumabe. Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF. 15 de maio de 2013. Seção 1. P 43 [acessado em 16 set 2017]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil-gestor/assistencia-farmaceutica/palivizumabe_portaria_522_2013.pdf.
6. Toma TS, Venancio SJ, Martins PN, Sato HK. Prophylactic use of palivizumab in the prevention of respiratory syncytial virus infection in high-risk children. Bol. Inst. Saúde (Impr.) vol.14 no.2 São Paulo May 2013 [acessado em 16 set 2017]. Disponível em: <http://periodicos.ses.sp.bvs.br/pdf/bis/v14n2/v14n2a12.pdf>.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Nota técnica conjunta nº 5/2012. Estabelecer a sazonalidade do vírus sincicial respiratório no Brasil e oferecer esclarecimentos referentes ao protocolo de uso do palivizumabe. Brasília, DF. 2012 [acessado em 16 set 2017]. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/assistencia-farmaceutica/notas-tecnicas/nota_tecnica_conjunta_n_05_2012.pdf.
8. Huang K, Incognito L, Cheng X, Ulbrandt ND, Wu H. Respiratory syncytial virus-neutralizing monoclonal antibodies motavizumab and palivizumab inhibit fusion. Journal of Virology, Aug. 2010, p. 8132-8140 Vol. 84, No. 16 [acessado em 16 set 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2916538/pdf/2699-09.pdf>.
9. Synagis® Palivizumabe. Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini CRF-SP nº 24762, AbbVie Farmacêutica Ltda: [acessado em 16 set 2017]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=197222015&pIdAnexo=2391030.
10. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina. Projeto Diretrizes. Aderência a Tratamento Medicamentoso, 2009 [acessado em 16 set 2017]. Disponível em: http://www.sbmfc.org.br/media/file/diretrizes/04Aderencia_a_Tratamento_Medicamentoso.pdf.
11. Santos RZ, Ziani PB. Atuação do Farmacêutico em Protocolos Clínicos: Gerência de Relações Farmacêuticas. Astra Zeneca do Brasil Ltda, nº2, 2010 [acessado em 16 set 2017]. Disponível em: <http://www.farmacuticoemfoco.com.br/diaadia/arquivos/clinica.pdf>.
12. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment Group. 2008 [acessado em 16 set 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19049692>.
13. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrbach K, Welliver RC Sr. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and metaanalysis. Pediatr Crit Care Med. 2011 Sep;12(5):580-8 [acessado em 16 set 2017]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21200358>.
14. IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. Pediatric.