

BRONQUIOLITE VIRAL AGUDA E O USO DE IMUNOPROFILAXIA COM PALIVIZUMABE

ACUTE VIRAL BRONCHIOLITIS AND THE USE OF IMMUNOPROPHYLAXIS WITH PALIVIZUMAB

GIOVANNA GELLI CARRASCOZA², LARISSA ASSIS ABREU¹, LETICIA UTSCH ARAUJO², FOLMER QUINTÃO TORRES^{3*}

1. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas-FAMINAS 2. Acadêmico do curso de graduação do curso de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; 3. Professor Doutor, Disciplina de Saúde da Criança do curso de Medicina da Faculdade de Minas-FAMINAS.

* Rua Maura 1001/603, União, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP 31.160-282. folmer.quintao@gmail.com

Recebido em 21/05/2019. Aceito para publicação em 25/06/2019

RESUMO

A bronquiolite viral aguda (BVA) é uma doença respiratória resultante da inflamação nos bronquíolos, cujo acometimento ocorre predominantemente na faixa etária inferior a 3 anos de vida. Sua importância deve-se ao elevado número de internações hospitalares decorrentes da doença, sendo os quadros variáveis desde sintomas leves, até graves com necessidade de internação em Unidades de Terapia Intensiva, ventilação mecânica e óbito. Nesse contexto, reitera-se a necessidade de se discutir estratégias terapêuticas para a BVA. O tratamento da BVA é controverso, centrado principalmente em medidas de suporte, sendo a principal a oxigenoterapia. No que tange à profilaxia medicamentosa, o palivizumabe configura-se como um anticorpo monoclonal direcionado para epítipo específico de proteína de fusão do Vírus Sincicial Respiratório (VSR), o principal agente etiológico da doença. As indicações para o uso profilático do palivizumabe devem ser selecionadas, pois, embora a medicação seja eficaz, segura e com poucos efeitos colaterais e raros efeitos adversos graves, o seu custo é elevado e as formas de aplicação e disponibilização são restritas a Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIEs) ou Unidades de Pronto Atendimento (UPAs), nas regiões onde já é disponibilizado.

PALAVRAS-CHAVE: Palivizumabe, bronquiolite, profilaxia.

ABSTRACT

Acute viral bronchiolitis (BVA) is a respiratory disease due to bronchioles inflammation, occurring primarily under 3 years of life. It is important because of the high number of hospital admissions due to the disease. The symptoms vary from mild to severe, requiring hospitalization in Intensive Care Units, mechanical ventilation and even resulting in death. In light of that, it is important to discuss therapeutic strategies to BVA. The treatment of BVA is controversial, mainly centered in supportive measurements, specially oxygen therapy. As for the drug prophylaxis, palivizumab is a monoclonal antibody directed to a specific epitope of the fusion protein of Respiratory Sincicial Virus, the main etiological agent of the disease. The recommendations for the prophylactic use of Palivizumab should be selected, because, although the medication is effective, safe, and with few collateral effects and rare severe side effects, its cost is raised and the application methods and availability are restricted to Reference Centers of Special Immunobiologicals (CRIEs) or Emergency Care Units (UPAs), in the regions where it is already available.

KEYWORDS: Palivizumab, bronchiolitis, prophylaxis.

1. INTRODUÇÃO

A bronquiolite aguda (BA) é uma doença respiratória resultante de uma inflamação dos bronquíolos, causando obstrução do fluxo de ar, o que leva à dificuldade respiratória. É causa frequente de internação hospitalar em pediatria, ocasionada principalmente pelo vírus sincicial respiratório (VSR)¹.

Acomete as crianças com idade inferior a dois anos de vida (sendo encontrada em crianças até 2-3 anos de idade), com o pico de incidência abaixo dos 12 meses de idade. Algumas populações de crianças (recém-nascidos pré-termo, cardiopatia congênita, doença pulmonar crônica, imunocomprometidos, desnutridos, entre outros) apresentam maior risco de morbidade e mortalidade¹.

A prevalência é maior durante os meses de outono e inverno. Estudos epidemiológicos do VSR na região Sudeste do Brasil mostraram que a infecção inicia-se em abril, com pico em maio e em junho^{2,3}.

O vírus sincicial respiratório é um dos principais agentes etiológicos das infecções que acometem o trato respiratório inferior entre lactentes e crianças menores de 2 anos de idade, podendo ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade (Ministério da Saúde, Portaria n° 522, 2013). Outros agentes etiológicos incluem o parainfluenza vírus tipo 1 e 3, influenza B, adenovírus tipo 1, 2 e 5, Mycoplasma pneumoniae, rínovírus, entrovírus e herpes simplex vírus.^{4,5} O VSR tem dois sorotipos: A e B, sendo que o sorotipo A relaciona-se com manifestações clínicas mais graves.

Do ponto de vista fisiopatológico, são descritos inflamação, necrose celular, edema, aumento da produção de muco, além de broncoespasmo que ocorre no epitélio brônquico, já que os vírus se multiplicam nas células epiteliais ciliadas causando a inflamação que ocasiona obstrução da via aérea, hiperinsuflação pulmonar, atelectasias, sibilos e alterações das trocas gasosas.

O quadro clínico consiste em alguns dias de sintomas leves de infecção do trato respiratório superior, evoluindo com o desenvolvimento típico de tosse e

sibilância que pode ser acompanhado de taquipneia, retrações intercostais e supraesternal, batimento de asas do nariz e alteração na ausculta pulmonar⁶. O curso natural da doença não complicada é de 7 a 10 dias, mas pode se prolongar por semanas nos casos mais graves^{4,5}. As manifestações clínicas da infecção pelo VSR têm grande variabilidade podendo atingir até quadros graves com necessidade de internação em unidade de terapia intensiva (UTI), ventilação mecânica e óbito⁷.

O diagnóstico baseia-se na história clínica e no exame físico, sendo exames complementares reservados para quando há suspeita de outros diagnósticos ou de complicações⁸. Ao se estabelecer o diagnóstico, a abordagem terapêutica deve ser feita visando o tratamento dos fenômenos associados.

O tratamento da BVA sempre foi motivo de dúvida e discussão ao longo dos anos. Ele consiste principalmente em medidas de suporte, sendo a oxigenoterapia indicada para pacientes com saturação de oxigênio abaixo de 90%. Atualmente, o corticoide oral não tem indicação no tratamento. Broncodilatadores não são indicados de rotina e o uso da salina hipertônica é controverso. O antiviral, ribavirina, tem indicação em casos específicos, devido aos efeitos adversos e ao alto custo. A profilaxia da BVA é fundamental, sendo a lavagem das mãos e o uso de álcool, de máscaras e de luvas essenciais para prevenção da doença⁹. Além disso, deve ser incentivado o aleitamento materno e evitado a exposição ao tabaco, de acordo com a Academia Americana de Pediatria¹⁰. Como medicação profilática, o palivizumabe é indicado apenas em casos selecionados^{11,12}.

Os objetivos do presente estudos são apresentar revisões e evidências acerca de indicações da profilaxia com palivizumabe para BVA, assim como o impacto dessa doença no contexto pediátrico.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo foi desenvolvido a partir de uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados do Google Acadêmico, Medline/Pubmed e UpToDate.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos (*Bronchiolitis [Mesh] and Therapeutics[Mesh] and Pediatrics [Mesh]*), em março de 2019, com o filtro de data de publicação nos últimos 10 anos, a busca resultou em 23 artigos. Foi dada preferência aos artigos de revisão e de estudos multicêntricos, totalizando 6 artigos. Na base de dados Google Acadêmico, utilizando-se os termos "bronquiolite" "tratamento" "palivizumabe" "pediatria", a busca resultou em 141 artigos. Foram excluídos estudos de baixa qualidade metodológica, estudos para avaliação de tratamentos experimentais ou não aprovados no Brasil, com população de estudo diferente, estudos com resultados inconclusivos ou insuficientes para resultar em recomendação, bem como sendo selecionado artigos publicados no período de 2007 a 2017, sendo 10 publicações.

Na referência UpToDate, foi realizada pesquisa com o filtro "palivizumabe", selecionando-se revisão de

dezembro de 2018 referente à prevenção para infecção pelo vírus sincicial respiratório. Além disso, também foram utilizados estudos encontrados por meio da análise das referências de artigos localizados pela estratégia de busca descrita, bem como consensos e diretrizes terapêuticas de sociedades médicas sobre o tema, nacionais e internacionais, totalizando-se 14 artigos.

3. DESENVOLVIMENTO

Até o momento o tratamento de bronquiolite viral aguda sempre foi motivo de debate e consiste principalmente em medidas de suporte através de hidratação e oxigenoterapia, já que a patologia tem curso autolimitado. A principal medida em lactentes com bronquiolite grave é a correção da hipóxia para manter a saturação de oxigênio adequada e evitar o aumento do trabalho respiratório.

As opções de tratamento farmacológico na BVA são limitadas. Os resultados de numerosos estudos sobre outras opções terapêuticas foram desapontadores, com achados inconsistentes ou nenhuma evidência de benefícios. As diretrizes sobre bronquiolite não recomendam o uso de broncodilatadores beta-agonistas inalatórios, epinefrina inalatória, inalação de salina hipertônica a 3%, corticosteroide sistêmico ou inalatório. O antiviral ribavirina, tem indicação em casos específicos, devido aos efeitos adversos e ao alto custo.

Nesse contexto, a profilaxia da BVA é fundamental, sendo a lavagem das mãos e o uso de álcool, de máscaras e de luvas essenciais para prevenção da doença. O palivizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado direcionado para um epítipo no sítio antigênico A da proteína de fusão do vírus sincicial respiratório que é indicado para a profilaxia passiva de infecção pelo VSR

O palivizumabe foi aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1998 e, desde então, a Academia Americana de Pediatria (AAP) já atualizou quatro vezes as diretrizes para seu uso¹³. No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) aprovou o protocolo para o uso clínico do palivizumabe em 2013 por meio da Portaria n. 522.7

Em razão do custo elevado dessa medicação, foram elaborados critérios para a indicação baseados nos fatores de risco para infecção grave pelo VSR e na análise da efetividade da profilaxia e do custo-benefício nas diversas situações clínicas. No Brasil, atualmente, as indicações do MS⁷ para o uso de palivizumabe são:

Crianças menores de 1 ano, que nasceram prematuras, com idade gestacional menor de 29 semanas (28 semanas e 6 dias). São crianças de risco elevado por causa de fatores anatômicos (volumes pulmonares menores, superfície de troca gasosa reduzida, vias aéreas menores e aumento da espessura das paredes dos espaços aéreos) e de fatores imunológicos (baixos níveis de anticorpos em decorrência da transferência incompleta de anticorpos maternos e imunidade celular reduzida)^{10,14}.

Crianças menores de 2 anos, portadoras de doença pulmonar crônica da prematuridade e que necessitaram de terapêutica (corticosteróides, broncodilatador, diuréticos, suplementação de oxigênio) nos 6 meses que antecedem a sazonalidade do VSR (A e B). Essas crianças apresentam as características anatômicas e imunológicas associadas à prematuridade, além de número reduzido de alvéolos, lesão das vias aéreas, inflamação e fibrose broncopulmonar, o que resulta em um risco elevado de bronquiolite grave e insuficiência respiratória durante uma infecção pelo VSR¹⁵.

Crianças menores de 12 meses com cardiopatia congênita, com repercussão hemodinâmica, hipertensão pulmonar grave ou necessidade de tratamento de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), pois são crianças que, muitas vezes, não conseguem aumentar o débito cardíaco em resposta a uma infecção respiratória. Além disso, a hipertensão pulmonar pode resultar em um shunt de sangue não oxigenado do pulmão para a circulação sistêmica, agravando a hipoxemia³. As crianças que mais se beneficiam com a profilaxia são as portadoras de cardiopatia acianótica em uso de medicações para o controle de ICC, que necessitam de correção cirúrgica, e aquelas com hipertensão pulmonar moderada a grave^{5,7}. Alguns estudos mostram que as crianças portadoras de cardiopatias cianóticas não apresentam benefícios significativos com a profilaxia para o VSR e sua indicação deve ser individualizada, levando em consideração outros fatores de risco e a avaliação do cardiologista pediátrico^{10,14,15,16,17}.

Existem outras situações clínicas que também conferem um risco elevado de infecção grave pelo VSR e que devem ser avaliadas individualmente. São elas:

Síndrome de Down: alguns trabalhos têm mostrado que os portadores dessa síndrome, mesmo sem outras comorbidades, têm um risco elevado para infecção grave e internação pelo VSR¹³ mas, até o momento, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), o MS, a AAP e outras diretrizes internacionais orientam que a indicação da profilaxia para o VSR nessas crianças seja individualizada, levando em consideração outros fatores de risco associados, como cardiopatia, doença pulmonar, dificuldade no clareamento de secreções das vias aéreas superiores (VAS) e prematuridade^{10,15,16,18}.

Anormalidades anatômicas pulmonares e doenças neuromusculares: os casos com dificuldade no clareamento de secreções de VAS são considerados de risco para internação prolongada por infecção de via aérea inferior e, portanto, a SBP e a AAP recomendam o uso do palivizumabe durante o primeiro ano de vida^{1,5,7}.

Imunodepressão: ainda não existem dados conclusivos, mas a SBP e a AAP recomendam que a profilaxia deve ser considerada em crianças menores de 24 meses, que estão profundamente imunodeprimidas na sazonalidade do VSR.¹⁹

Fibrose cística: alguns estudos sugerem que a morbidade pelo VSR nos pacientes com fibrose cística é

comparável com a dos pacientes com doença pulmonar crônica², mas ainda não existem estudos expressivos que indiquem a profilaxia rotineira nesses pacientes^{1,2,5}. A profilaxia deve ser considerada nas crianças menores de 12 meses com evidência de doença pulmonar crônica e/ou desnutrição. Nos maiores de 12 meses, a profilaxia deve ser considerada nas crianças com doença pulmonar grave, com internação no primeiro ano de vida, alteração radiológica e/ou tomográfica persistente ou que apresente índice de massa corpórea abaixo do percentil 10^{19,20}.

Crianças que estejam hospitalizadas durante a sazonalidade do VSR, que preencham os critérios para a profilaxia do VSR, devem receber palivizumabe, a partir de 7 dias de vida, desde que tenham condição clínica estável. Após a alta, devem completar o esquema de profilaxia¹⁶. Caso a criança seja internada com diagnóstico comprovado de infecção pelo VSR, a profilaxia deve ser suspensa¹⁶.

A dose recomendada de palivizumabe é 15 mg/kg de peso corporal, uma vez por mês, por no máximo 5 meses, durante a sazonalidade do VSR, que é variável em diferentes regiões do Brasil. A primeira dose deve ser administrada um mês antes do início do período de sazonalidade do VSR^{16,19}.

Estudos mostram que a administração mensal do palivizumabe durante a sazonalidade do VSR reduz de 45 a 55% a taxa de hospitalização relacionada à infecção por esse vírus e, entre as crianças hospitalizadas, o tratamento prévio com palivizumabe diminui significativamente o número de dias de hospitalização e a necessidade de suplementação de oxigênio. O palivizumabe pode ser usado concomitantemente com as vacinas do calendário rotineiro. O palivizumabe é seguro e bem tolerado, com poucos efeitos colaterais leves e raros efeitos adversos graves^{4,8,14}. As reações adversas mais comuns são: erupção cutânea, dor no local da injeção e febre⁴. Reações alérgicas, incluindo muito raramente a anafilaxia, foram relatadas após a administração de palivizumabe. Medicamentos para o tratamento de reações graves de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, devem estar disponíveis para uso imediato^{4,10}.

O presente estudo objetivou estabelecer uma revisão sobre o manejo terapêutico da Bronquiolite Viral Aguda na população pediátrica, avaliando como o uso de palivizumabe como imunoprofilaxia pode impactar na evolução do quadro clínico, tendo em vista o impacto significativo na morbimortalidade causado pela doença.

4. DISCUSSÃO

O vírus sincicial respiratório é altamente contagioso e pode gerar doença de grande morbidade principalmente nos pacientes de alto risco, como crianças com doença cardíaca ou pulmonar congênita. Dessa forma, a profilaxia se torna de grande importância.

Os esforços para se obter uma vacina efetiva persistem sem a obtenção de resultados até o momento¹. Já a imunização passiva com os agentes

imunoprofiláticos foi desenvolvida após estudos provarem que crianças com altos títulos de anticorpos maternos contra o vírus sincicial respiratório desenvolvem infecções menos severas que crianças cujas mães nunca haviam sido infectadas.

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal IgG humano direcionado contra a glicoproteína F do vírus respiratório sincicial, a qual é altamente conservada entre as diferentes cepas virais. O palivizumabe apresenta atividade neutralizante e inibitória da fusão contra o vírus sincicial respiratório. A eficácia da imunização passiva é de 1/200. Prematuros sem doença pulmonar crônica apresentam maior benefício com a terapêutica com o palivizumabe.

Embora surja como uma terapêutica efetiva, seu uso em nosso meio é altamente limitado pelo custo que no Brasil é em torno de 2730 reais por frasco. Estima-se que nos EUA sejam gastos entre 4 a 5 mil dólares por paciente, sendo que o custo da profilaxia pode ser superior ao da internação em algumas regiões.

Dessa forma, é extremamente importante que os médicos conheçam as indicações e o custo benefício do medicamento para que o indiquem corretamente e não acabem por onerar ainda mais o sistema público de saúde brasileiro.

5. CONCLUSÃO

Embora eficaz e segura, foi observado que a profilaxia se reduz a grupos especiais devido à relação de custo benefício. Isso se torna extremamente relevante em um país como o Brasil, no qual a saúde pública dispõe de recursos escassos e os investimentos devem ser bem direcionados.

Ademais, outro ponto de reflexão interessante é a necessidade de mais estudos em busca de maior assertividade em relação às populações a serem beneficiadas com a profilaxia. Por fim, foi de extrema importância ampliar o conhecimento teórico no assunto tendo em vista que muitos pais questionam sobre a terapêutica profilática medicamentosa ao verem seus filhos acometidos pela BVA, tema este bastante recorrente nas disciplinas práticas de pediatria.

REFERÊNCIAS

- [1] Carvalho WB, Johnston C, Fonseca MC. Bronquiolite aguda, uma revisão atualizada. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2007. 53, (2): 182-188
- [2] Thomazelli LM, Vieira S, Leal AL, Sousa TS, Oliveira DB, Golono MA et al. Surveillance of eight respiratory viruses in clinical samples of pediatric patients in southeast Brazil. *J Pediatr (Rio J)* 2007. 83:422-8.
- [3] Vieira SE, Stewien KE, Queiroz DA, Durigon EL, Török TJ, Anderson LA et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2001. 43:125-31.
- [4] Treanor JJ, Hayden FG. Viral Infections. In: Mason, R. J. et al. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 4. ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2000.
- [5] Shah S, Sharieff GQ. Pediatric respiratory infections. *Emerg Med Clin North Am.* 2007. 25: 961-79.
- [6] Wagner T. Bronchiolitis. *Pediatr Rev.* 2009. 30(10):386-95.
- [7] Ingelfinger JR, Meissner HC. Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med* 2016. 374:62-72.
- [8] Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner CH, Alverson BK, Baley JE, Gadomsk AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis PEDIATRICS. *The American Academy of Pediatrics* 2014. 134(5).
- [9] Schaller A1, Galloway CS. Bronchiolitis in Infants and Children. *S D Med* 2017. 70(6):274-277.
- [10] American Academy of Pediatrics. Update guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics.* 2014;134:415-20
- [11] Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics.* 2014;134(2):415-420.
- [12] Bourke T, Chadwick K, Crimmins G. J. Bronchiolitis: diagnosis and management of bronchiolitis in children, *Bronchiolitis in children NICE. Clinical Guideline NG 9,* junho 2015.
- [13] Zhang L, Mendoza-Sassi RA, Klassen TP, Wainwright C. Nebulized Hypertonic Saline for Acute Bronchiolitis: A Systematic Review. *Pediatrics* 2015. 136(4): 687-701.
- [14] Ministério da Saúde. Estabelecer a sazonalidade do vírus sincicial respiratório no Brasil e oferecer esclarecimentos referentes ao protocolo de palivizumabe. Nota técnica conjunta 05/2015.
- [15] Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *NEJM* 2016. 374:62-72.
- [16] Marques HS. [Internet]. Sbp.com.br. 2015 [cited 19 July 2019]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2012/12/SBP-VRS-2015.pdf
- [17] UpToDate. Respiratory syncytial virus infection: Prevention. Cited 07 april 2019.
- [18] Walpert AS, Thomas ID, Lowe MCJr, Seckeler MD. RSV prophylaxis guideline changes and outcomes in children with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2018. 13(3):428-431.
- [19] Resch B. Respiratory syncytial virus infection in high-risk infants – an update on palivizumab prophylaxis. *Open Microbiol J.* 2014. 8:71-7
- [20] Mirra V, Ullmann N, Cherchi C, Onofri A, Paglietti MG, Cutrera R. Respiratory syncytial virus prophylaxis and the “special population”. *Minerva Pediatrica* 2018. 70(6):589-99.