

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

e

VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO:

infecção, populações de risco e profilaxia



Imagem: Google

Dra. Luciana de Freitas Velloso Monte
Coordenadora da Pneumologia Pediátrica
Hospital da Criança de Brasília José Alencar
Hospital de Base-DF
Professora de Pediatria – Universidade Católica de Brasília

Brasília, maio de 2018

Declaração de potencial conflito de interesse

AbbVie patrocina este evento

Essa apresentação está em conformidade
com as exigências regulatórias.

- ▶ **Displasia broncopulmonar (DBP) é uma das pneumopatias crônicas mais sérias dos bebês e uma das principais sequelas relacionadas à prematuridade.**
- ▶ **Prevalência: 15 a 50%**

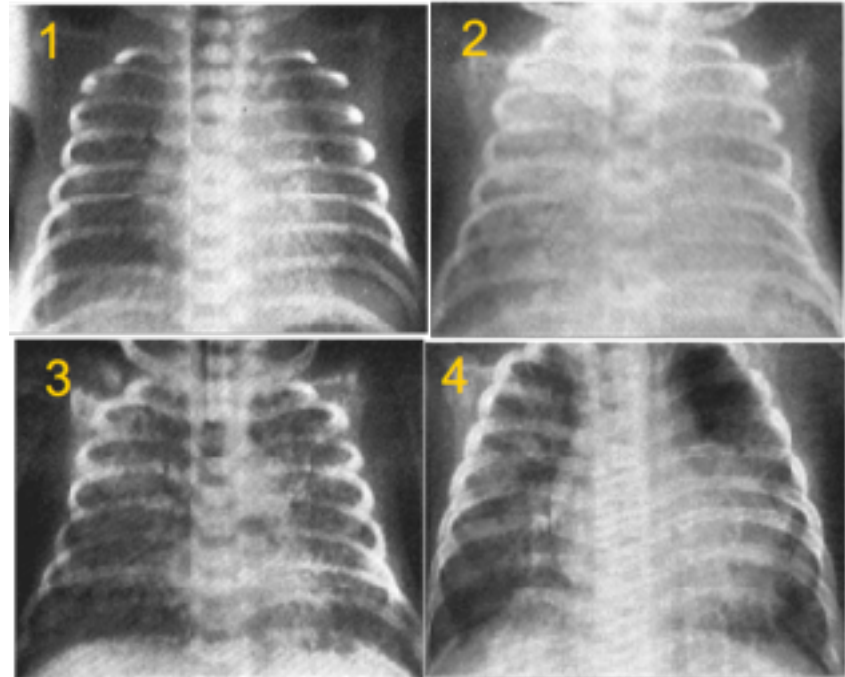


Imagem: Google

Álvarez-Fuente M et al. The economic impact of prematurity and bronchopulmonary dysplasia.
Eur J Pediatr **2017**, 176(12): 1587-1593

DISPLASIA BRONCOPULMONAR

▶ Histórico:
Northway et al.
1967



- ▶ 32 pacientes
- ▶ RNPT com SDR
- ▶ VM prolongada, alta FiO₂
- ▶ Características clínicas, radiológicas e anatomopatológicas
- ▶ Doença pulmonar crônica do PT - denominaram de "**DBP**"

▶ **Bancalari et al. 1979: DBP**

- ▶ Insuficiência respiratória no neonato com pelo menos 3 dias de VM
- ▶ Dependência ao O₂ por mais de 28 dias
- ▶ Sinais de ↑ do trabalho respiratório
- ▶ Alterações ao Rx tx

Shennan et al. 1988



Imagem: Google

34 semanas de IG >>> 38 semanas de IGc
26 semanas de IG >>> 30 semanas de IGc

- ▶ Dependente de O₂ após 36 semanas de IGc
- ▶ Melhor “preditor” de doença

“Doença pulmonar crônica do prematuro”

Shennan AT et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. Pediatrics 1988

DEFINIÇÃO

- ▶ Conferência de consenso do National Institute of Child Health and Human Development / NHLBI, 2000, EUA

“Displasia broncopulmonar”

Prematuro com dependência de O₂ por um período maior ou igual a 28 dias

- ▶ Não consideram aspectos radiológicos como critério
- ▶ Reavaliação: gravidade

DETERMINAÇÃO DA GRAVIDADE

RN dependente de O₂
suplementar aos 28 dias

Idade gestacional ao nascimento

< 32 semanas ≥ 32 semanas

Época de reavaliação

36 sem de IGc
ou à AH

56 dias ou à AH

◆ DBP leve

Ar Ambiente

Ar Ambiente

◆ DBP moderada

Em FiO₂ < 0,30

Em FiO₂ < 0,30

◆ DBP grave

Em FiO₂ ≥ 0,30 e/ou
CPAP ou VM

Em FiO₂ ≥ 0,30 e/ou
CPAP ou VM

IGc = idade gestacional corrigida; AH = alta hospitalar;
FiO₂ = fração de oxigênio inspirada; CPAP = pressão
positiva contínua na via aérea; VM = ventilação mecânica.

Jobe & Bancalari, Am J Respir Crit Care Med

2001

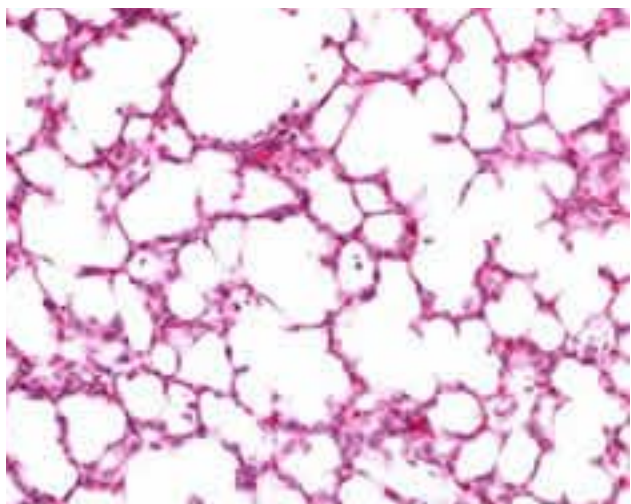


Prematuridade

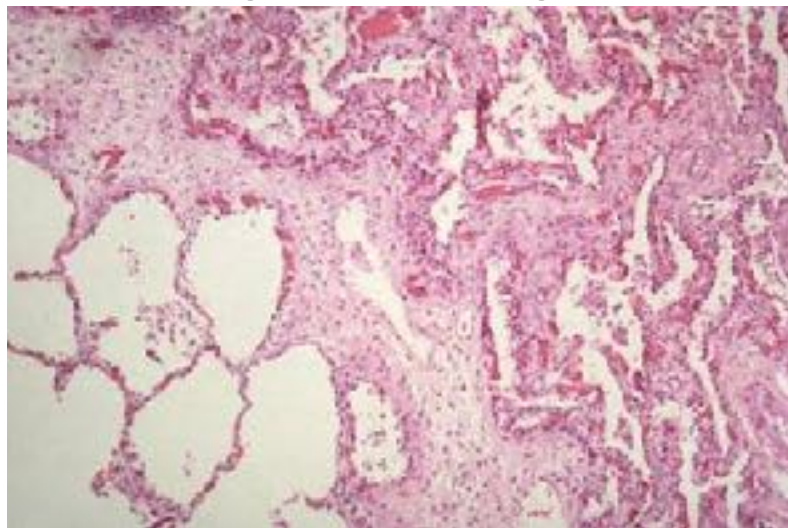


FISIOPATOLOGIA

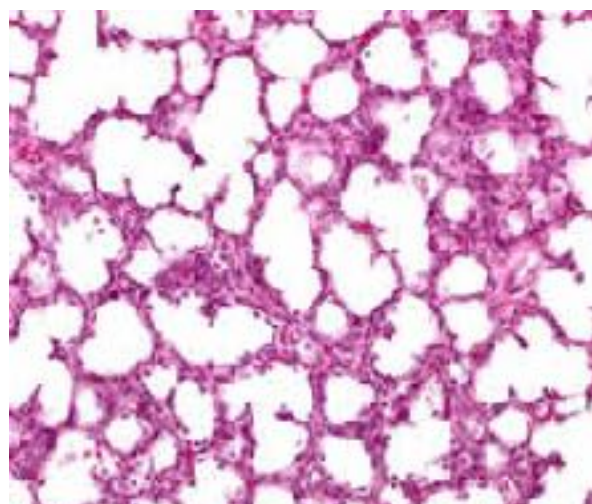




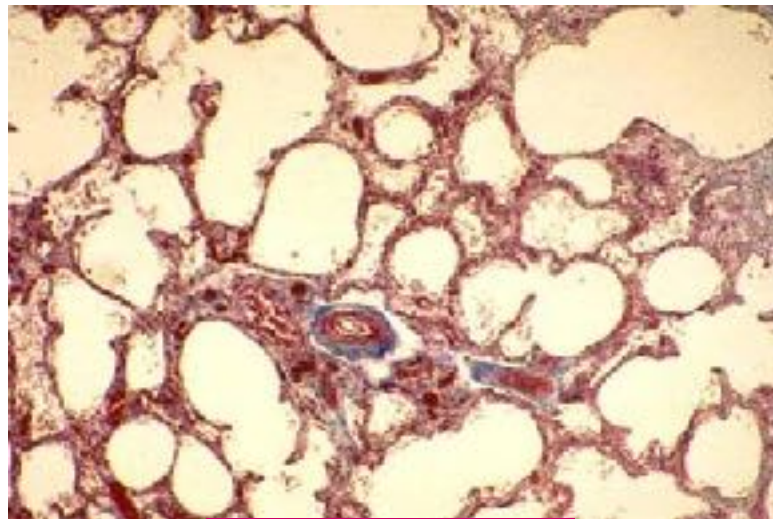
Pulmão **pouco** imaturo
Antigas estratégias



DBP clássica
Fibrose significativa e
grandes alterações vasculares



Pulmão **muito** imaturo
Interrupção da alveolarização



Nova DBP
SIMPLIFICAÇÃO ALVEOLAR

Impacto econômico da prematuridade e displasia broncopulmonar

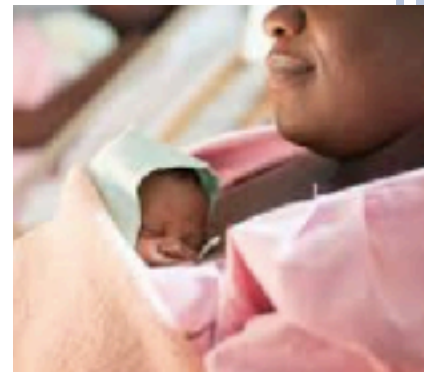
- ▶ Espanha
- ▶ Custos de um bebê com DBP sem outras comorbidades importantes relacionadas à prematuridade, nos primeiros 2 anos de vida ~ entre 45 e 180.000 euros
- ▶ Esses custos podem aumentar com maior sobrevivência dos prematuros
- ▶ Novas terapias e estratégias preventivas precisam ser priorizadas

Prevenção



Imagem: Google

PREVENÇÃO DA DBP



- ▶ Prevenção do parto prematuro / corioamnionite
- ▶ Corticosteróide: Antenatal
 - ▶ Pós-natal ? (sistêmico 7^o.-14^o. DV X inalado X intratecal)
- ▶ Estratégias ventilatórias protetoras: **CPAP**, “gentle” vent., menos FiO₂, hipercapnia permissiva etc; em discussão: insuflação sustentada, ventilação com ajuste neural (“NAVA”), HFV, FiO₂ desde a sala de parto
 - ▶ Em discussão: SatO₂ alvo 85 a 89% x **91 a 95%** x 95 a 98%
- ▶ Surfactante precoce - recrutamento alveolar homogêneo
 - ▶ em discussão: técnicas menos invasivas para administração do surfactante (“LISA”), “INSURE” (IOT-surf-Ext).
- ▶ Cuidado com volume >> diuréticos (?)
- ▶ Manter bom estado nutricional, **vitamina A**, vit D (?)
- ▶ **Cafeína** antes do 3^o. dia de vida
- ▶ FUTURO: antioxidantes, imunomoduladores, óxido nítrico(?), cél-tronco...

TRATAMENTO e FOLLOW UP



Equipe interdisciplinar



Oxigenoterapia quando indicada



Higiene antifecciosa

Drogas:

? Corticosteróide

? Beta-2-agonista inalatório

? Diuréticos



Dieta hipercalória (gastrostomia em casos selecionados)

Tratar comorbidades: ex. DRGE, incoordenação à deglutição, HP, *cor pulmonale*

Sat O2 alvo ?



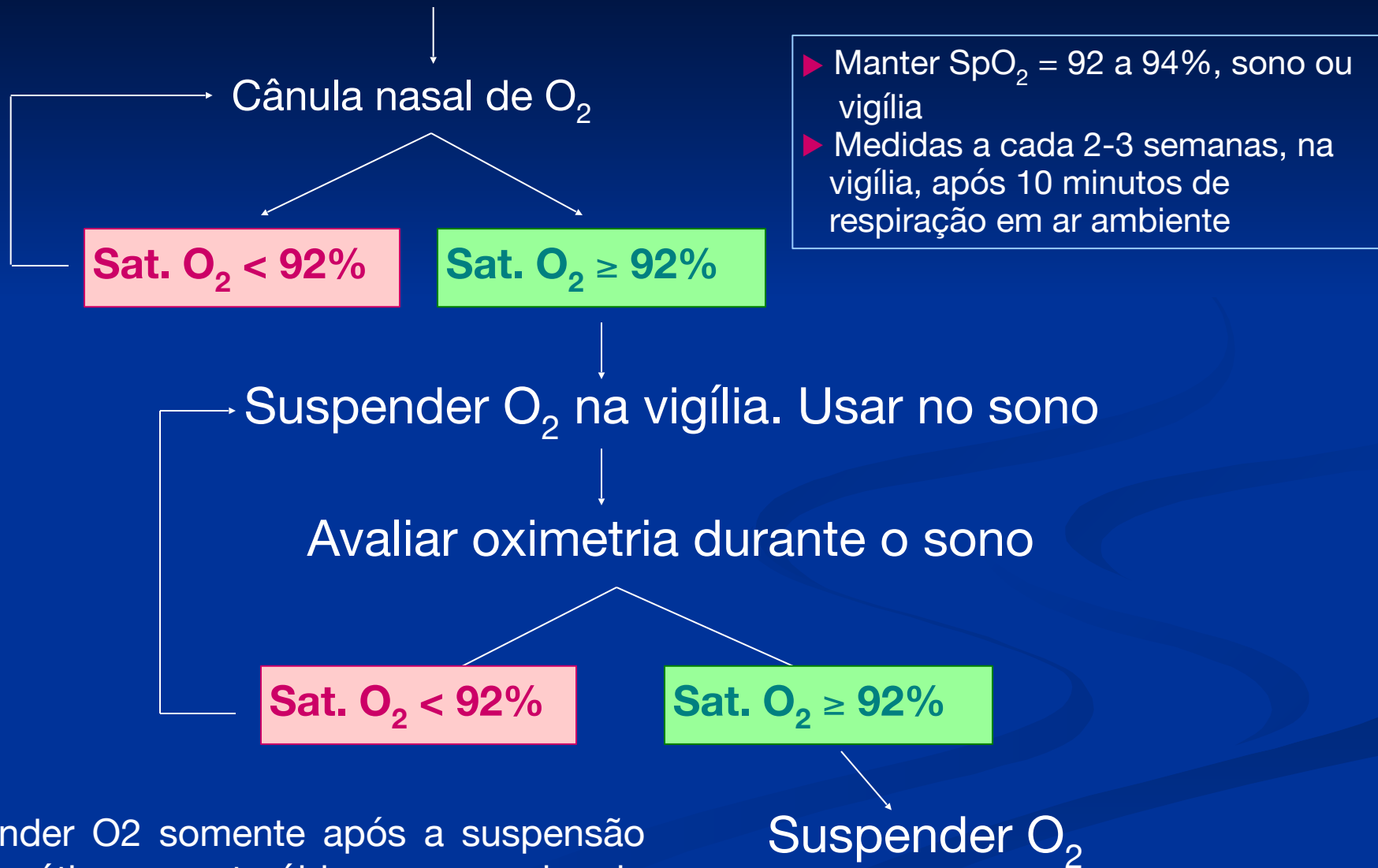
Imagem: Google

Hwang JS & Rehan VK. Lung 2018
Kendig's Disorder of the Respiratory Tract in Children 2018
Foglia EE et al. J Perinatol, Nov 2017
Adde FV et al. J Pediatr (Rio J) 2013
Tin W, Gupta S. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007
Higgins RD et al. Pediatrics 2007
Nievas & Chernick. Clin Pediatr 2002

DBP

Desequilíbrio ventilação / perfusão

Hipoxemia (saturação < 90 % em ar ambiente)



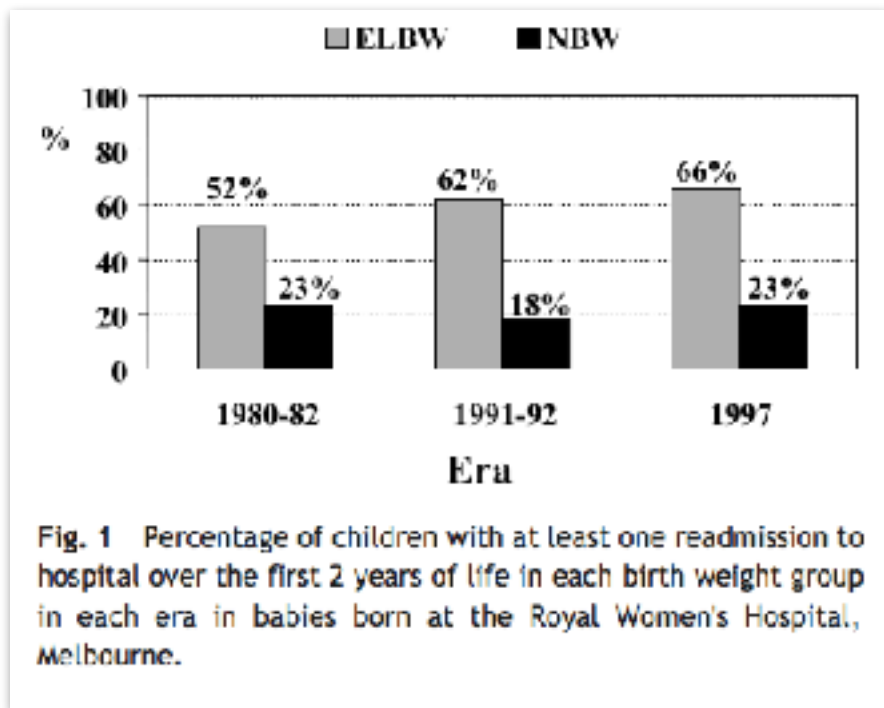
Suspend O₂ somente após a suspensão dos diuréticos e esteróides e se ganho de peso adequado.

Limitações funcionais e sequelas pulmonares em adultos com DBP

- ▶ Limitação funcional pulmonar
 - ▶ Sintomas pulmonares crônicos
 - ▶ Piora na qualidade de vida
 - ▶ Limitação ao exercício físico
 - ▶ Consequências: depressão / ansiedade, obesidade, hipertensão, diabetes, doença cardio-vascular
- ▶ Monitorização da função pulmonar.
 - ▶ Estratégias de redução da morbidade pulmonar e melhoria da qualidade de vida, com programas de condicionamento físico e reabilitação pulmonar.



Re-admissões de bebês de extremo baixo peso ao nascer, durante os primeiros 2 anos de vida Austrália



- ▶ As **afecções respiratórias, inclusive infecciosas**, foram as principais causas de re-admissões dos bebês estudados
- ▶ Os bebês que também tinham DBP tiveram mais re-admissões do que os não-displásicos

HIGIENE ANTINFECCIOSA

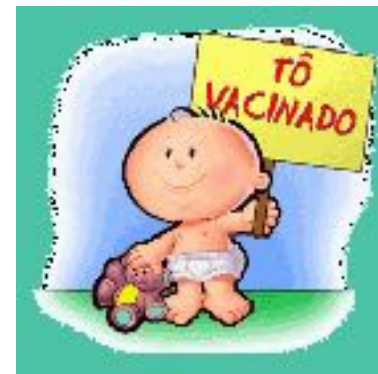
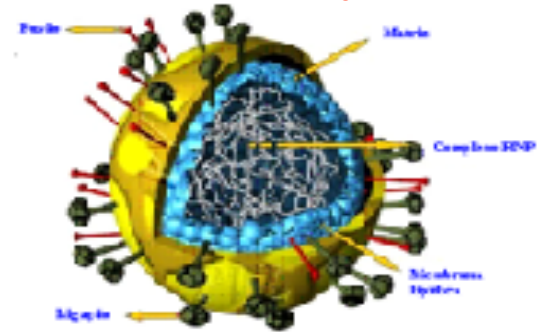


Imagem: Google

- ▶ Vacinas:
 - Vacinação habitual do prematuro
 - Influenza (> 6m)
 - Antipneumocócica
- ▶ Imunoglobulina anti-VSR no outono/ inverno

Impacto do Vírus Sincicial Respiratório (VSR) nos bebês prematuros



- ▶ Vários estudos têm demonstrado os danos do VSR nos lactentes, especialmente prematuros, displásicos (DBP) e cardiopatas¹⁻⁴
- ▶ VSR é o principal agente causador de infecções respiratórias inferiores em crianças no mundo todo^{5,6}
- ▶ VSR é causa de 40 a 90% das bronquiolites (80% no período sazonal) e até 50% das pneumonias na infância⁶⁻⁸
- ▶ Responsável por altas taxas de mortalidade em crianças abaixo de 5 anos⁸
- ▶ Altamente contagioso, transmissão por gotículas⁸
- ▶ Provoca bronquiolite, pneumonia, apneia, asma e outras⁹⁻¹⁰

1 Haerskjold A et al. Risk factors for hospitalization for RSV infection: a population-based cohort study of Danish children. *Pediatr Infect Dis* 2016

2 Paramore LC et al. Outpatient RSV lower respiratory infections among high-risk infants and other pediatric populations. *Pediatr Pulmonol* 2010

3 Welliver RC. *The Journal of Pediatrics* 2003

4 Boyce TG et al. Rates of hospitalization for RSV infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000

5 Simoes EAF et al. *JID* 2015

6 Nair H et al. *Lancet* 2010; 375: 1545-55

7 Dennehy PH Epidemiology and risk factors In *Contemporary Diagnosis and Management of Respiratory Syncytial virus*, First edition, 2000:37-71

8 OMS

9 Drysdale SB et al. *Ther Adv Infect Dis*. 3(2) 63-71 2016

10 Meissner HC. *NEJM*; 374:62-72, 2016

VSR – População de Alto Risco

(bronquiolite grave por VSR ou morte)

- ▶ Idade < 6 meses
- ▶ Prematuridade IG < 35 semanas
- ▶ Cardiopatia congênita (CC)
- ▶ Displasia broncopulmonar (DBP)
- ▶ **Outros:** Doenças crônicas em geral
- ▶ Imunodeficiência / transplantados
- ▶ Doenças neuromusculares
- ▶ Síndrome de Down / cromossomopatias
- ▶ Fibrose Cística
- ▶ Malformações pulmonares e/ ou congênitas

C
O
M
O
R
B
I
D
A
D
E
S

Impacto do VSR

População de alto
risco:
**prematturos, DBP e
cardiopatas**



Imagem: Google

- ▶ Infecção pelo VSR é a maior causa de re-internação em BDP
- ▶ 10-17% de internação por VSR em populações de alto risco
- ▶ Maior tempo de hospitalização, VM e UTI
- ▶ Necessidade de ventilação mecânica: 30 X maior
- ▶ Mortalidade: 3 X maior

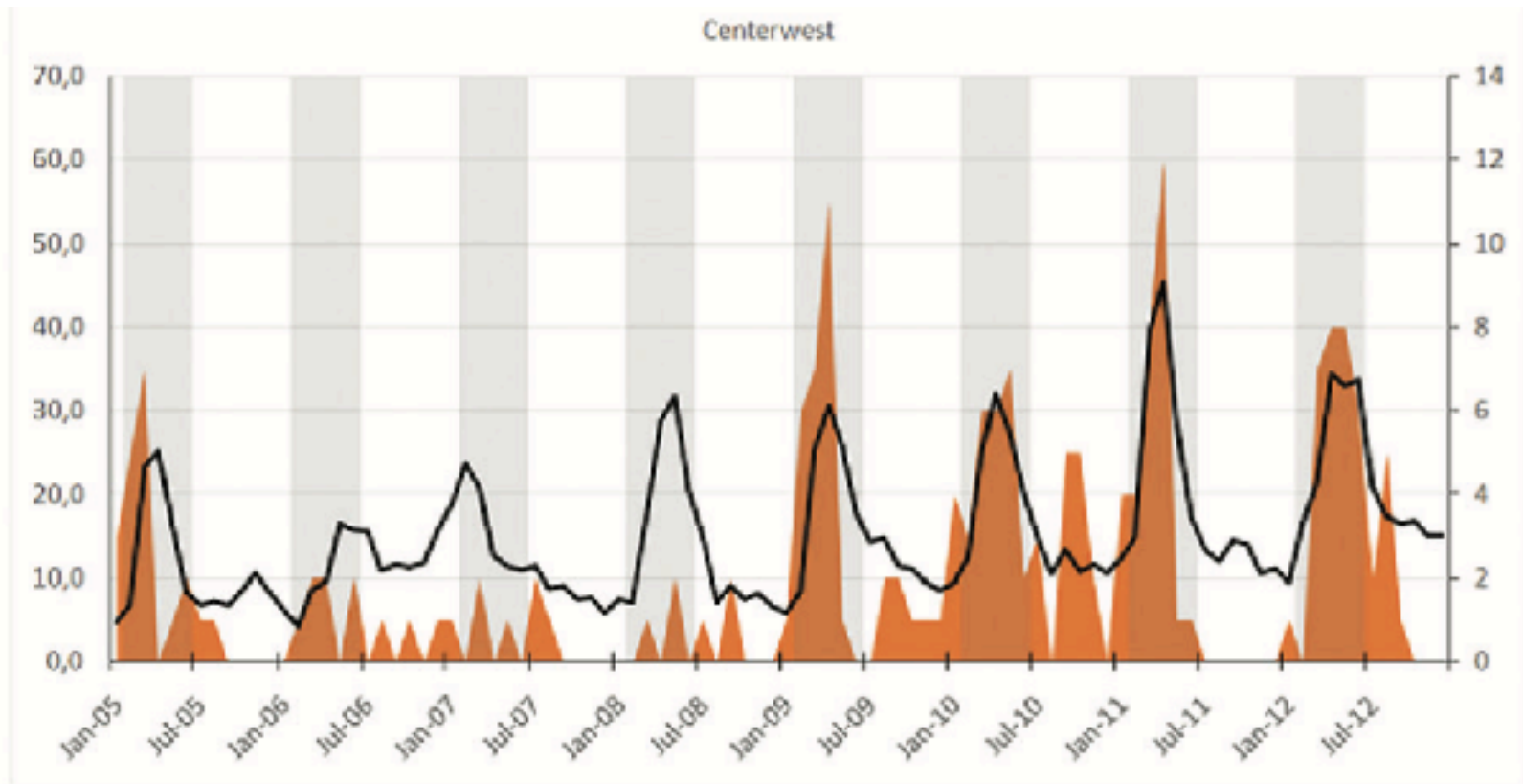
Welliver RC. The Journal of Pediatrics 2003;143(5):S112-7

Weissman LE. Pediatr Infect Dis J 2003;22:S33-9

Paes B et al. Infect Dis Ther; 5:453-471, 2016

VSR – Sazonalidade

O VSR manifesta-se em intervalos regulares (sazonalidade)



Prevenção das infecções respiratórias



Imunização



Isolamento

VSR – PROFILAXIA

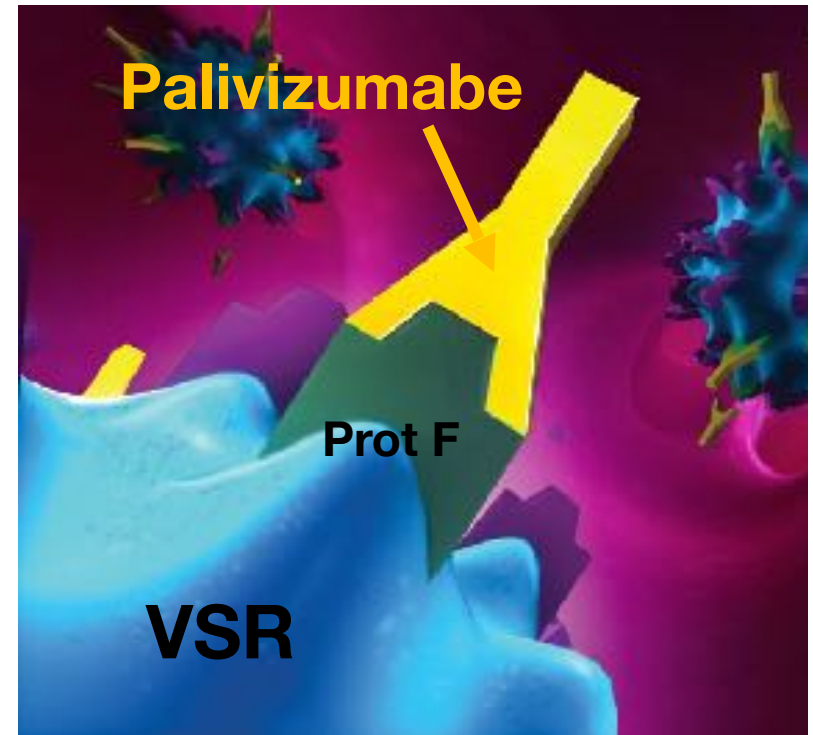


Imagem: Google

- ▶ Medidas gerais
- ▶ Imunização **ativa**: ainda não disponível
- ▶ Imunização **passiva**
 - ▶ Anticorpo monoclonal humanizado:
 - ▶ Palivizumabe
 - ▶ Motavizumabe, MEDI8897 e outras: em estudo

Palivizumabe

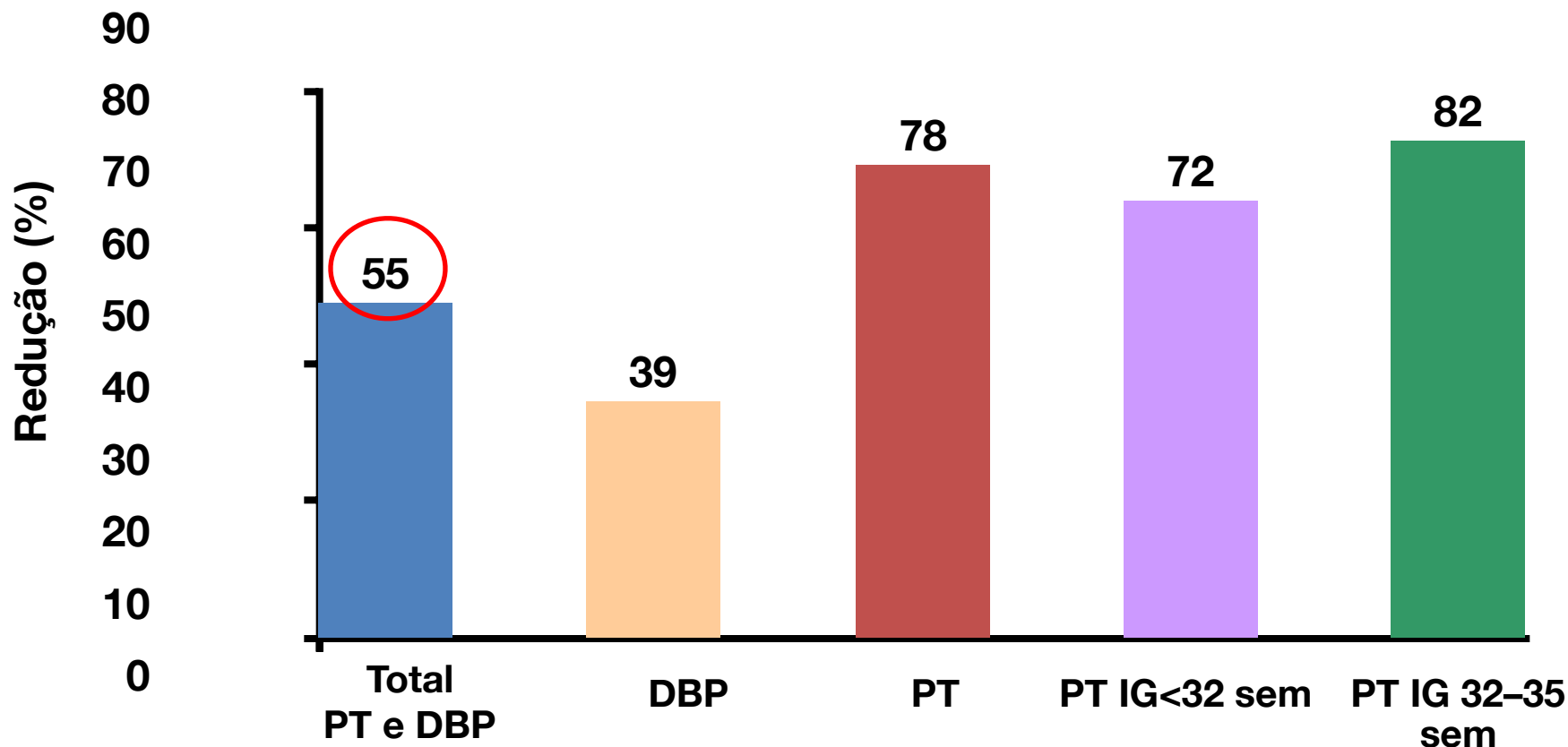
- ▶ Produzido por tecnologia de DNA recombinante
- ▶ Anticorpo monoclonal que se liga à proteína F do VSR
- ▶ Bloqueia a fusão do VSR com os receptores presentes nas células da mucosa respiratória
- ▶ Reduz a atividade viral e transmissão do vírus entre as células



Palivizumabe - Estudo IMpact

- ▶ 139 centros: EUA, Canadá e Reino Unido (1997-1998)
- ▶ 1.502 lactentes (prematuros de até 6m com IG \leq 35sem e DBP \leq 24m em tratamento nos últimos 6 meses antes da inclusão)
- ▶ Randomizado, duplo-cego, placebo-controlado
- ▶ 2 : 1 (tratamento 500 : placebo 1.002)
- ▶ 15 mg/kg dose; 5 doses mensais IM
- ▶ Desfecho Primário: Hospitalização pelo VSR
- ▶ Desfechos Secundários: dias de hospitalização/UTI; dias sob Ventilação Mecânica e uso de O₂

ESTUDO IMPACT – REDUÇÃO DAS HOSPITALIZAÇÕES POR VSR



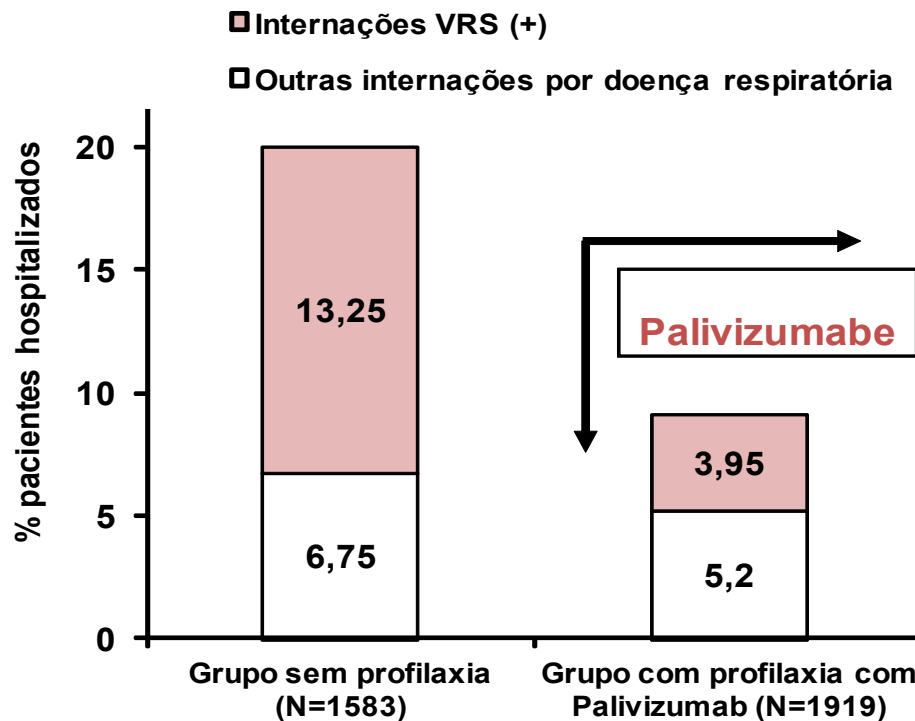
* O grupo palivizumabe teve a admissão em UTI reduzida em **57%** (p=0,026)

* Seguro e boa tolerabilidade

Estudo IRIS III

- ▶ Estudo observacional comparativo (Espanha) que avaliou a taxa de internação pelo VSR com e sem profilaxia com palivizumabe
- ▶ Amostra:
 - ▶ 1º. subgrupo: Períodos de estação 1998-1999 e 1999-2000:
 - ▶ 1583 pacientes sem profilaxia
 - ▶ 2º. subgrupo: Período de estação 2000-2001 e 2001-2002:
 - ▶ 1919 pacientes com profilaxia por palivizumabe
- ▶ Pacientes:
 - ▶ Prematuros (IG \leq 32 semanas)
 - ▶ Crianças com idade \leq 6 meses no momento do início do período sazonal (outubro)

Estudo IRIS III - Resultados (Redução 70% das internações)



Estudo SENTINEL

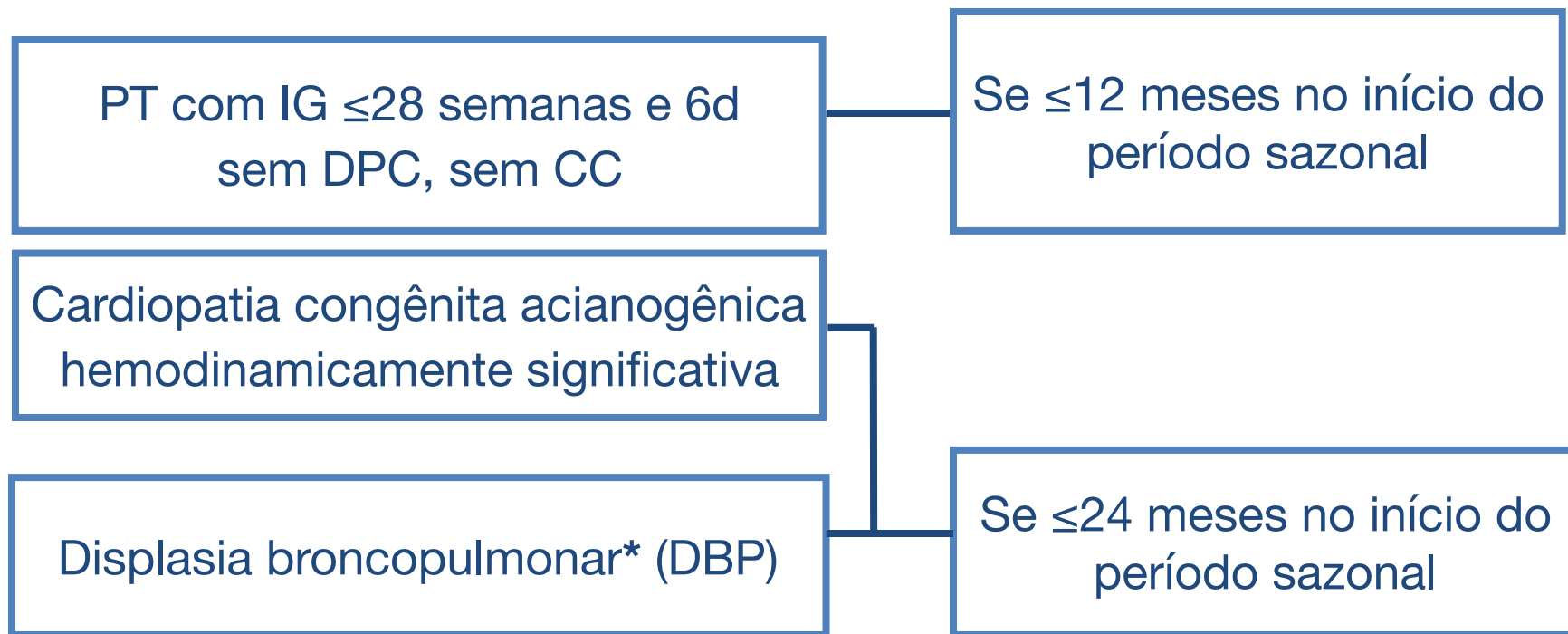
"temporadas" 1 (2014-2015) e 2 (2015-2016)

- ▶ Multicêntrico EUA
- ▶ Lactentes hospitalizados por BVA VSR que **não** receberam imunoprofilaxia (IG 29 - 35 semanas) após as diretrizes AAP 2014
- ▶ Resultados:
 - ▶ Entre todas as infecções comunitárias: 45% UTI e 19% VM
 - ▶ Lactentes < 6 meses: 78% das hospitalizações, 84% UTI, 91% VM
 - ▶ Para os bebês que tiveram alta após o nascimento durante a sazonalidade do VSR nos EUA, **46%** das hospitalizações confirmadas VSR ocorreram dentro de **30 dias após a alta; 82%** dentro de **60 dias após a alta.**
 - ▶ A gravidade foi maior em bebês **29-32 semanas** X 35 semanas

Palivizumabe – Recomendações

Ministério da Saúde

Profilaxia do VSR



*Em tratamento **contínuo** para DPC nos últimos 6 meses: oxigênio, corticóide e/ou diuréticos

PALIVIZUMABE NO BRASIL

Ministério da Saúde

(desde 2013)

Nota de 9/FEV/2015

Quadro 1. Sazonalidade do vírus sincicial respiratório (VSR). Brasil, 2007 a 2014 (até a semana epidemiológica 27) e Período de Aplicação de Palivizumabe.

Região	Sazonalidade	Período de Aplicação
Norte	Fevereiro a Junho	Janeiro a Junho
Nordeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Centro Oeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Sudeste	Março a Julho	Fevereiro a Julho
Sul	Abril a Agosto	Março a Agosto

Fonte: SIVEP-gripe

Profilaxia com palivizumabe

- ▶ A criança também deve receber se estiver **internada**
- ▶ Recém-nascidos > 7 dias de vida, desde que estáveis - sem uso de drogas vasoativas para tratamento de choque séptico, cardiogênico ou hipovolêmico, sem uso de antibióticos ou outras drogas para o tratamento de infecção grave e sem uso de parâmetros elevados de ventilação mecânica.



DIRETRIZES

Departamentos Científicos de Cardiologia, Imunizações,
Infectologia, Neonatologia e Pneumologia

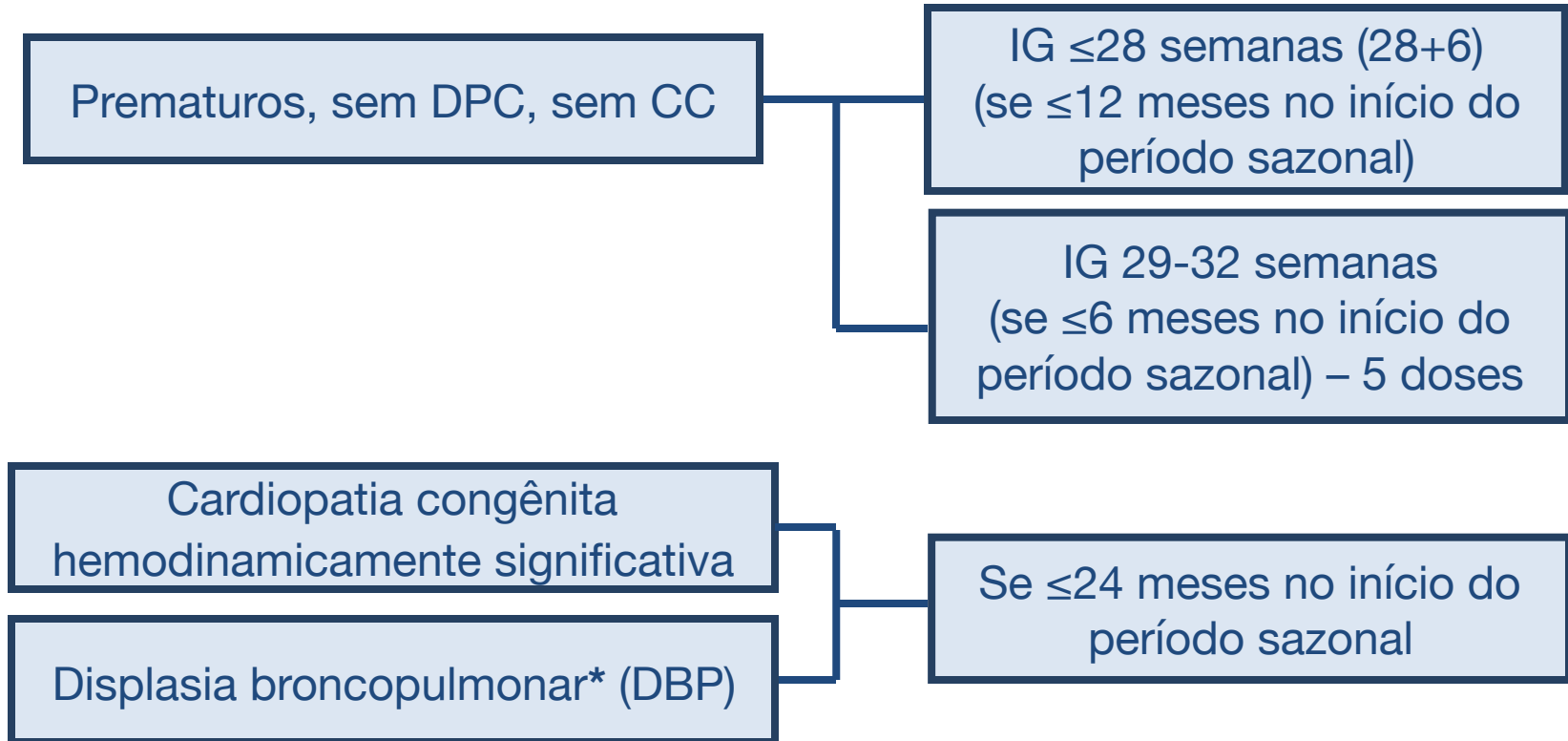
DIRETRIZES PARA O MANEJO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR) - 2017

Coordenadores: Renato de Ávila Kfoury¹, Lillian dos Santos Rodrigues Sadeck⁶

A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) preconiza a profilaxia para, além dos grupos contemplados pelo Ministério da Saúde, bebês prematuros nascidos entre 29 e 31 semanas e 6 dias de idade gestacional, baseado em diversas evidências que demonstram que este é também um grupo vulnerável para desenvolver formas graves da infecção, especialmente nos primeiros 6 meses de vida.

Profilaxia com palivizumabe no DF

- ▶ Início em abril/ 2013



***Em tratamento para DPC nos últimos 6 meses**

✓ **SBlm 2016/2017 e SBP 2017**

✓ **Baseada inicialmente na AAP 2009, SBP 2011**

Inclusão de palivizumabe no rol de procedimentos da ANS está em Consulta Pública, como defende a SBP

30/06/2017

ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE 2018

ANEXO II PROPOSTA DE DIRETRIZES DE UTILIZAÇÃO PARA COBERTURA DE PROCEDIMENTOS NA SAÚDE

124. TERAPIA IMUNOPROFILÁTICA COM PALIVIZUMABE PARA O VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)

1. Cobertura **obrigatória** para prematuros e crianças quando preenchido pelo menos um dos seguintes critérios:
 - a. Crianças com menos de 1 ano de idade e que nasceram prematuras com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas;
 - b. Crianças com até dois anos com doença pulmonar crônica;
 - c. Crianças com até dois anos com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

124. TERAPIA IMUNOPROFILÁTICA COM PALIVIZUMABE PARA O VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)

A administração de palivizumabe deverá ser feita em recém-nascidos ou crianças que preenchem um dos critérios de inclusão estabelecidos nesta diretriz de utilização, inclusive para as que se encontram internadas, devendo neste caso ser administrado no ambiente hospitalar e respeitado o intervalo de doses subsequentes intra-hospitalar e pós-alta hospitalar.

124. TERAPIA IMUNOPROFILÁTICA COM PALIVIZUMABE PARA O VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)

A primeira dose deve ser administrada um mês antes do início do período de sazonalidade do VSR e as 4 doses subseqüentes devem ser administradas com intervalos de 30 dias durante este período no total de até 5 doses. Vale ressaltar que o número total de doses por criança dependerá do mês de início das aplicações, variando, assim, de 1 a 5 doses, não se aplicando após o período de sazonalidade do VSR.



**Take
home message*

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- ▶ A DBP é causa significativa de morbidade nos lactentes, sendo muito importante o seu diagnóstico adequado, bem como a prevenção e o tratamento.
- ▶ Infecção pelo VSR é a maior causa de re-internação em bebês com BDP.
- ▶ O VSR é o principal responsável por infecções respiratórias inferiores em lactentes, gerando alta taxa de internações e morbimortalidade.
- ▶ Ainda não há tratamento específico para o VSR; a prevenção é de extrema importância.
- ▶ O palivizumabe é um anticorpo monoclonal contra o VSR seguro e eficaz, reduzindo as taxas de hospitalização nos grupos de alto risco.
- ▶ Há grande discussão sobre o "ponto-de-corte" da idade gestacional para a recomendação da imunoprofilaxia.
- ▶ A ANS incluiu o palivizumabe no rol de cobertura dos convênios a partir de janeiro de 2018.

Obrigada !

