

VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: off-season, 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

Outubro de 2018



VSR - Epidemiologia

- ▶ VSR é o principal agente causador de infecções respiratórias inferiores em crianças no mundo todo^{1,2}
- ▶ VSR é causa de 40 a 90% das bronquiolites (80% no período sazonal) e até 50% das pneumonias na infância³
- ▶ 1/3 das 12 milhões de mortes anuais em crianças < 5 anos são causadas por infecções agudas do trato respiratório: VSR, pneumococo e haemophilus foram os principais agentes⁴
- ▶ Das mortes por IRA associadas ao VSR, estima-se que 99% ocorrem países em desenvolvimento²

1 Simoes EAF et al. JID 2015:211 (Suppl 1):S1-S20

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

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

4 OMS

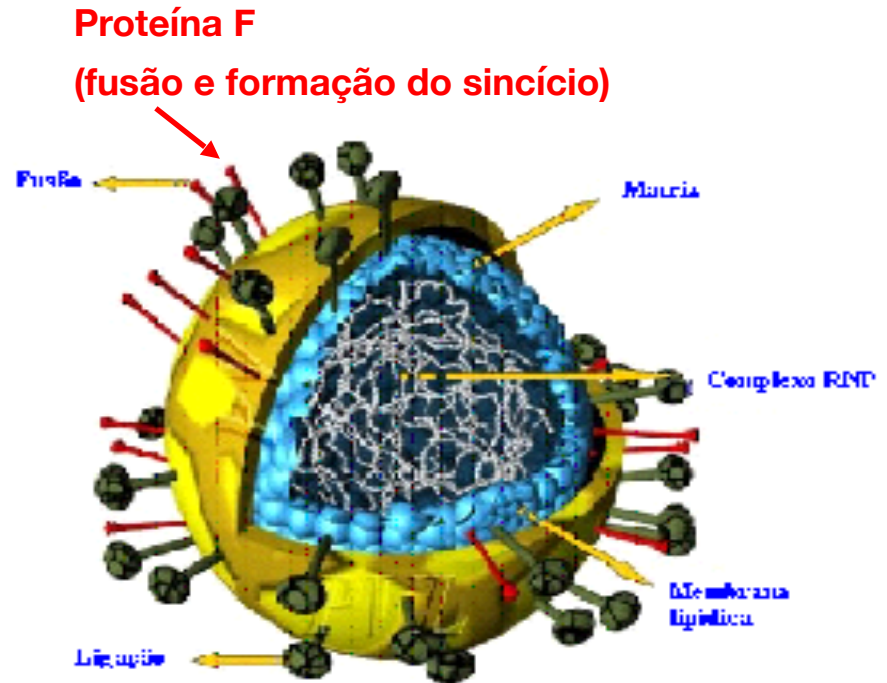
Impacto clínico: Doenças Associadas ao VSR



- ▶ Bronquiolite e pneumonia em lactentes
- ▶ Apnéia
- ▶ Pneumonia em pacientes imunodeprimidos
- ▶ Hiperresponsividade brônquica (HRB) e asma: 30 a 80%

VSR - Características

- ▶ Pneumovírus RNA helicoidal com 2 tipos de cepas (A e B)
- ▶ Altamente contagioso
- ▶ Manifesta-se em surtos anuais com intervalos regulares previsíveis
- ▶ Identificado em crianças com pneumonia e bronquiolite em 1957, sendo chamado de “Vírus Sincicial Respiratório” por suas características patogênicas.





VSR - Transmissão

Imagem: Google

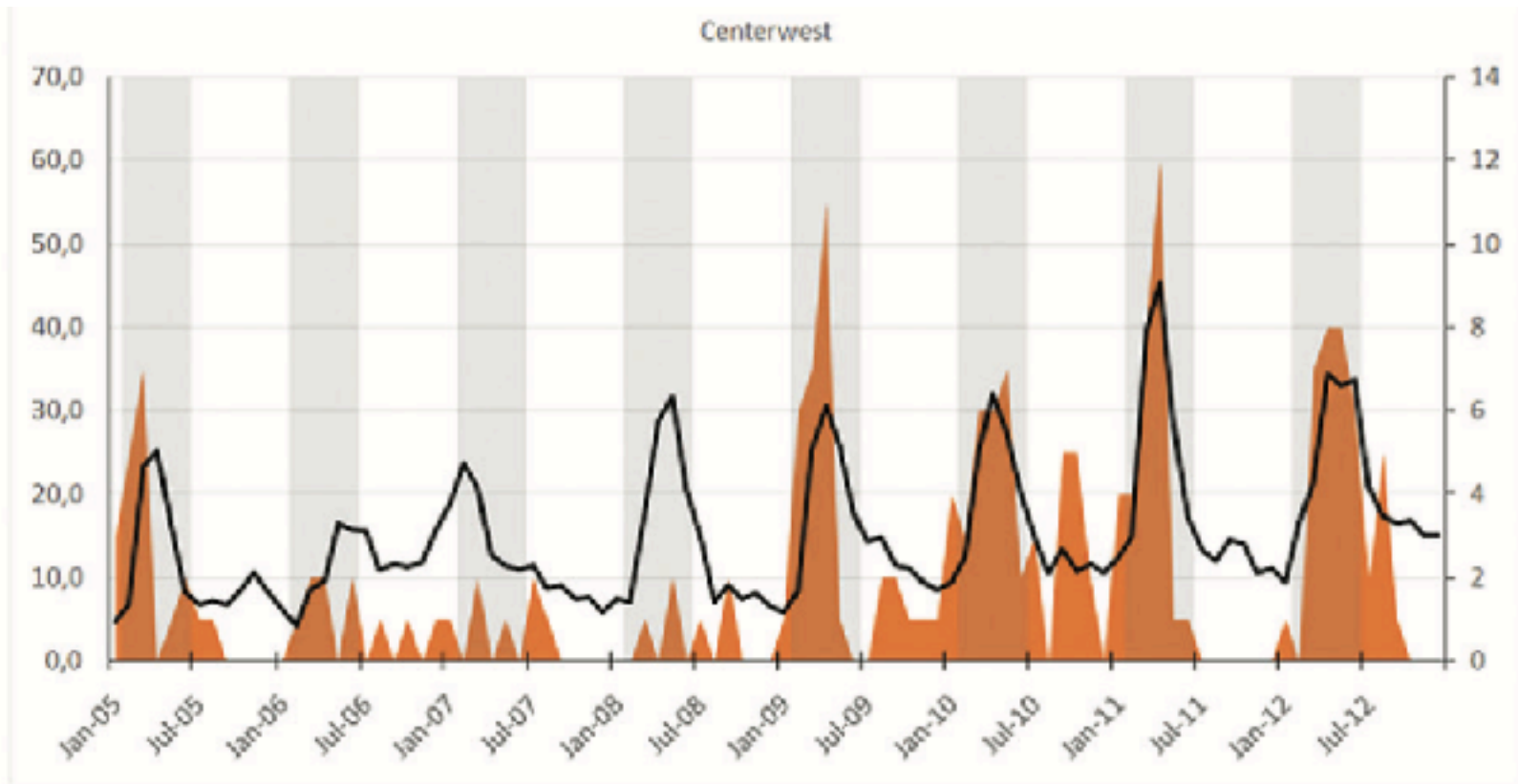
- ▶ Gotículas (tosse, espirro): atinge vias aéreas através do nariz e mucosa ocular, infectando os bronquíolos ¹
- ▶ Altas taxas de infecção: até os 2 anos, 99% das crianças já se infectaram pelo VSR pelo menos 1 vez, e pelo menos 36% delas tiveram ao menos 2 infecções ²

¹ Blydt-Hansen T et al. *Pediatr Infect Dis J.* 1999; 18(2):164

² Glezen WP et al. *Am J Dis Child* 1986;140:543-8

VSR – Sazonalidade

O VSR manifesta-se em intervalos regulares (sazonalidade)



QUADRO CLÍNICO – Infecção VSR

- ▶ Inicialmente sintomas de IVAS: rinorréia mucosa, febre baixa, tosse
- ▶ Após 3 dias: taquidispnéia, sibilância, estertores, expiração prolongada, tiragem, dificuldade alimentar, vômitos – 30% dos lactentes evoluem para acometimento do trato inferior.
- ▶ Geralmente não há toxemia

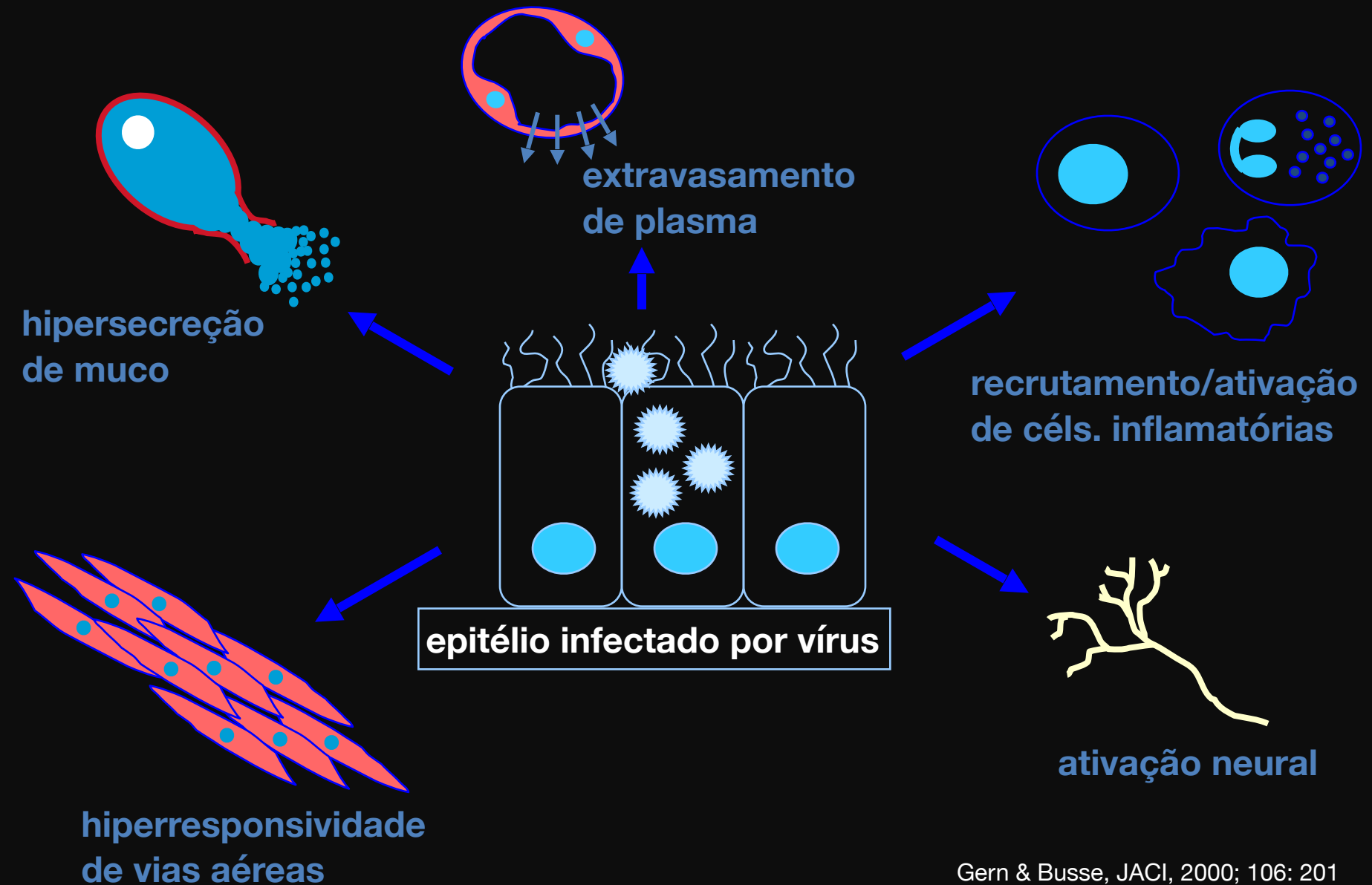


CASOS MAIS GRAVES

**INSUFICIÊNCIA
RESPIRATÓRIA**
Hipoxemia, hipercarbia
**Apnéia em até 20% dos
bebês**
Desidratação



EFEITOS DA INFEÇÃO VIRAL NAS VIAS AÉREAS



VSR – Fatores de Risco



- ▶ Aglomeração, creche, hospital
- ▶ Baixo nível sócio-econômico
- ▶ Desmame precoce
- ▶ Filhos de mães fumantes
- ▶ Masculino
- ▶ Lactente jovem (< 6m)



“população de alto risco”



Imagens: google

VSR – População de Alto Risco

(bronquiolite grave por VSR ou morte)



Imagem: Google

- ▶ 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

comorbidades

Impacto clínico do VSR na população de risco

Prematuros, DBP ou cardiopatia congênita



Imagem: Google

- ▶ Infecção pelo VSR é a maior causa de re-internação em BDP (1)
- ▶ 10-17% de internação por VSR em populações de alto risco (3X maior) (2)
- ▶ Maior tempo de hospitalização, VM e UTI (3,4)
- ▶ Necessidade de ventilação mecânica: 30 X maior (3)
- ▶ Mortalidade: 3 X maior (5)

1 Paes B et al. Infect Dis Ther; 5:453–471, 2016; 2 Boyce TG. J Pediatr 2000;137:865-70;

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

4 Weissman LE. Pediatr Infect Dis J 2003;22:S33-9; 5 Navas L. J Pediatr 1992;121 (3):348-54

Risco de hospitalização por causa respiratória na infância e idade gestacional - Reino Unido

PEDIATRICS®

OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

Gestational Age, Birth Weight, and Risk of Respiratory Hospital Admission in Childhood

Shantini Paranjotly, Frank Durstan, William J. Watkins, Melanie Hyatt, Joanne C. Demmler, Roman A. Lyons and David Fone

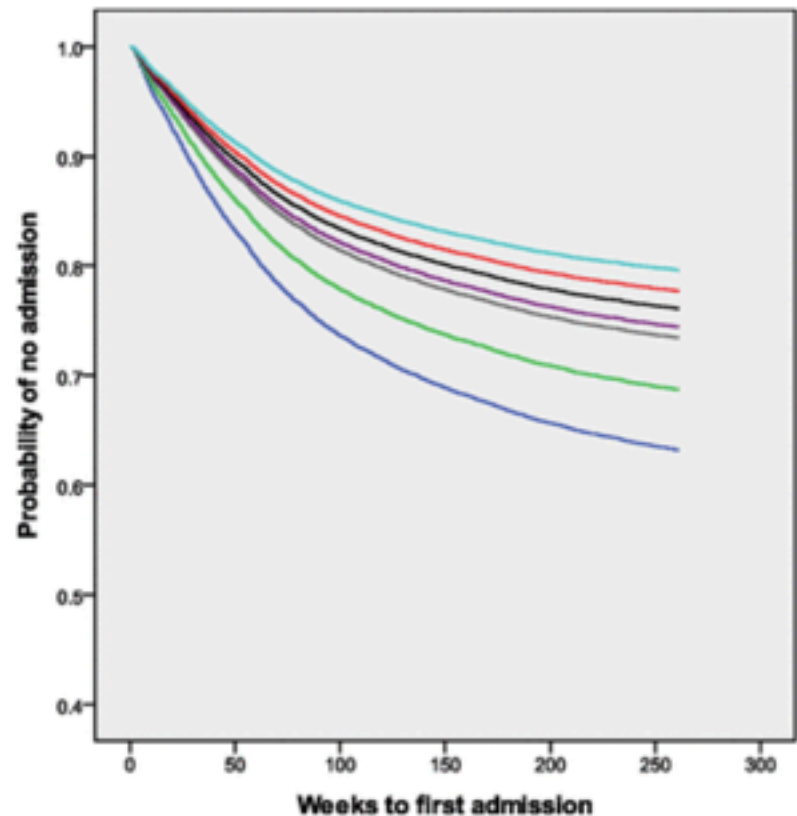
Pediatrics 2013;132:e1562

DOI: 10.1542/peds.2013-1737 originally published online November 18, 2013;

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://pediatrics.aappublications.org/content/132/6/e1562>

Gestational Age



Time to the first emergency respiratory hospital admission according to gestational age categories.

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

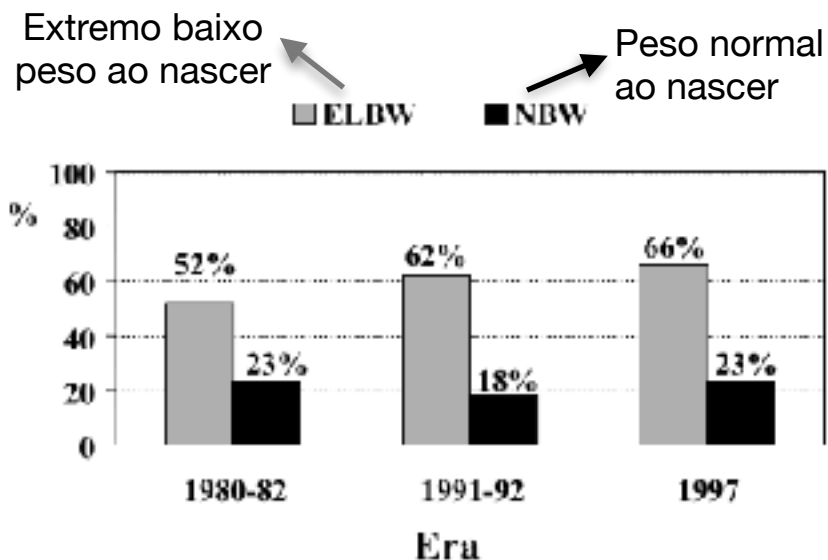


Fig. 1 Percentage of children with at least one readmission to hospital over the first 2 years of life in each birth weight group in each era in babies born at the Royal Women's Hospital, Melbourne.

- 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

Prevenção das infecções respiratórias: medidas gerais



Imunização



Isolamento

VSR – PROFILAXIA (1-3)



Imagem: Google

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

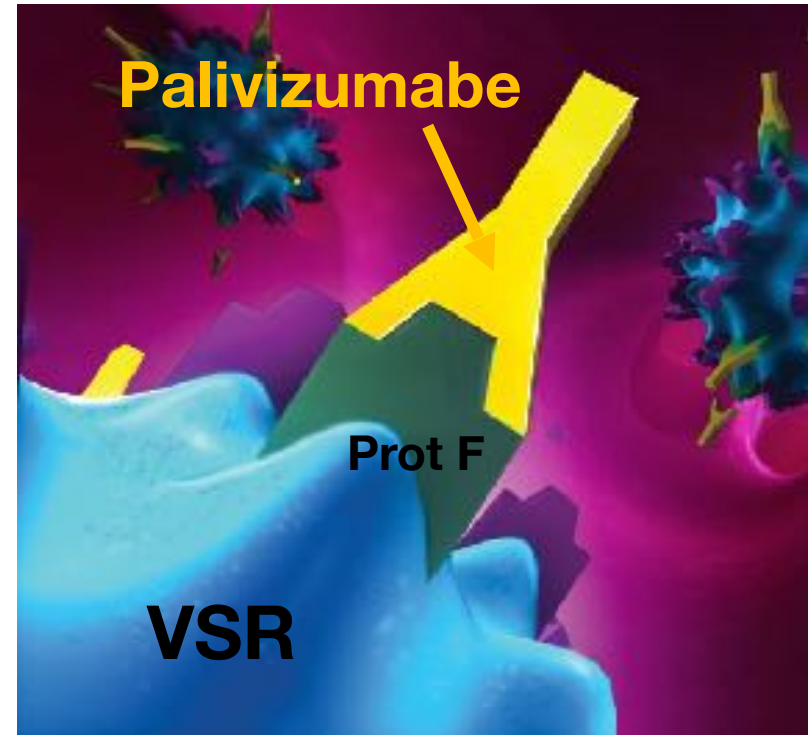
1 Mejias A et al. Vaccine (35) 2017

2 Griffiths C et al. Clinical Microbiology Reviews (30) 2017

3 Domachowske J et al. Padiatric Annals (47) 2018

Palivizumabe

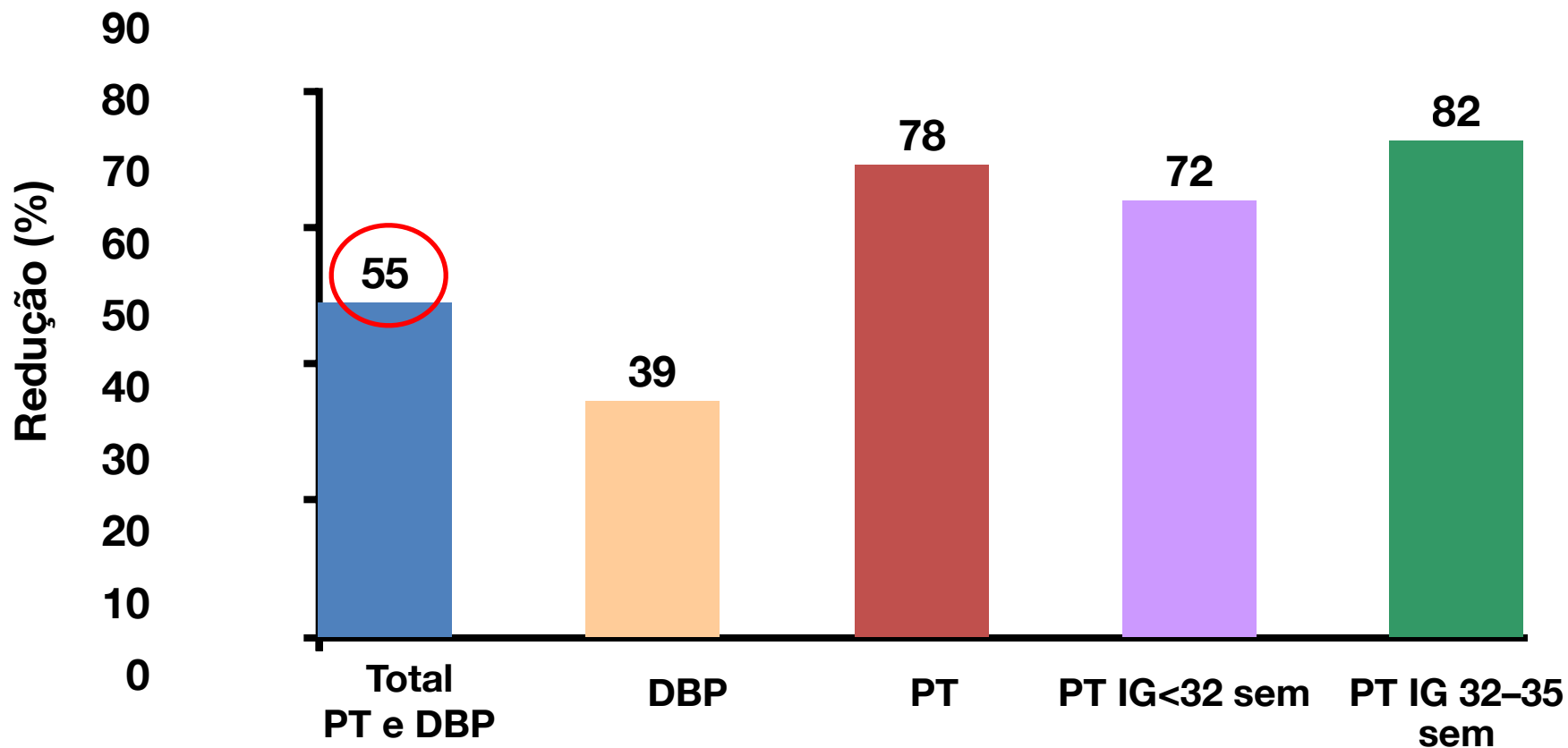
- ▶ Produzido por tecnologia de DNA recombinante
- ▶ Anticorpo monoclonal que se liga à proteína F do VSR
- ▶ Bloqueia a fusão do VSR com os receptores presentes nas células da mucosa respiratória
- ▶ Reduz a atividade viral e transmissão do vírus entre as células



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

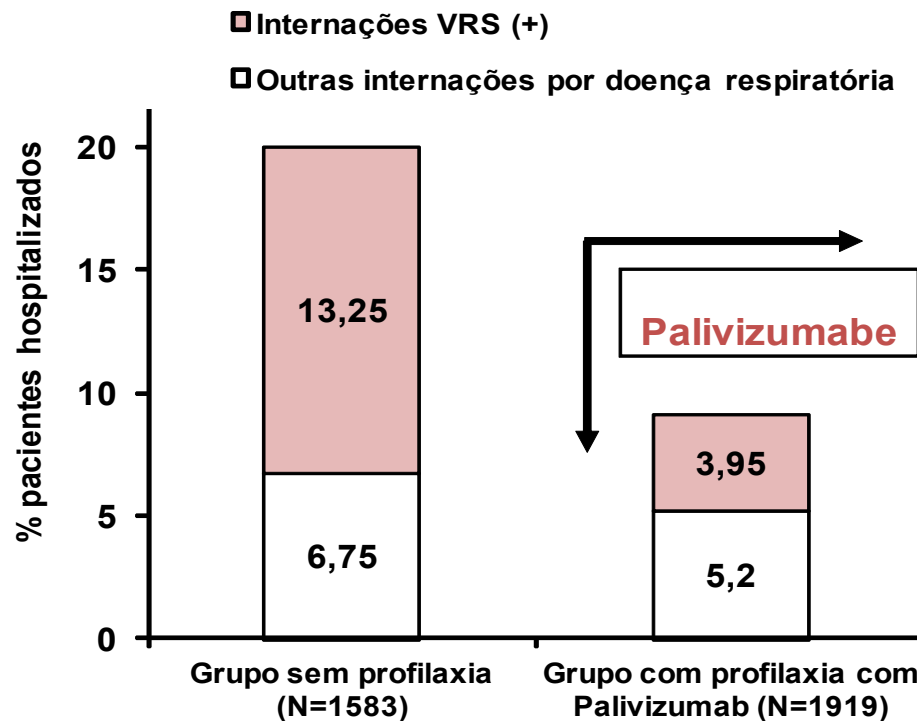


- ▶ O grupo palivizumabe teve a admissão em UTI reduzida em **57%** ($p=0,026$)
- ▶ Seguro e boa tolerabilidade

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)



Palivizumabe

Cardiopatía Congênita

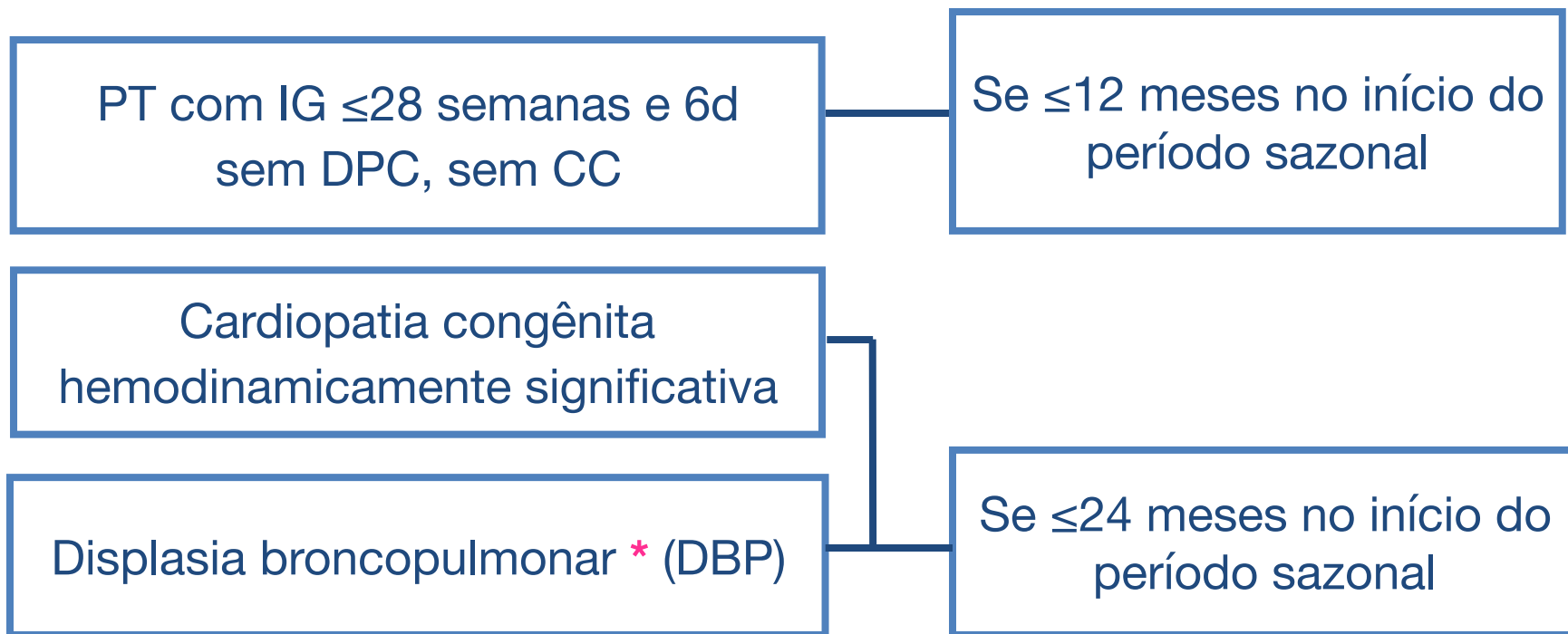
- Quatro estações do VSR: 1998 -2002
- Randomizado, duplo-cego, placebo-controlado
 - Estratificação por cardiopatía (cianótica vs. outras)
 - Randomização 1:1 (palivizumabe 648 : placebo 639)
- Multicêntrico internacional
 - EUA (63%)
 - Canadá (10%)
 - França, Alemanha, Polônia, Suécia e Reino Unido (27%)

Redução de 45 % de internação por VSR (p=0,003)

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.

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



DIRETRIZES

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

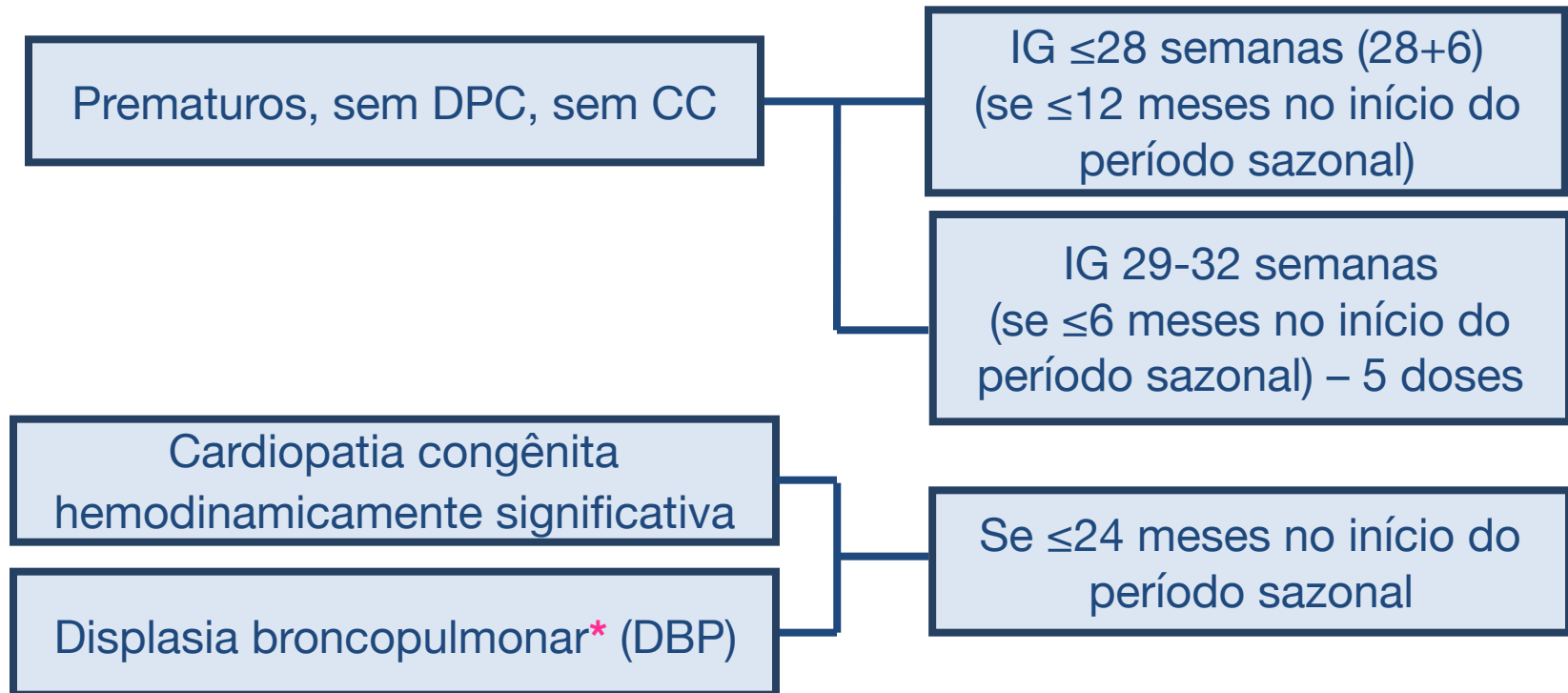
DIRETRIZES PARA O MANEJO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR) - 2017

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 contínuo nos últimos 6 meses: O₂, corticóide ou diuréticos.**

- ✓ SBIm 2016/2017 e SBP 2017
- ✓ Baseada inicialmente na AAP 2009, SBP 2011

Inclusão do palivizumabe no rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde

ROL DE PROCEDIMENTOS
E EVENTOS EM SAÚDE
2018

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

Obrigatório a partir de janeiro de 2018
inclusive para os bebês internados



Planejamento → eficácia

- ▶ Início da aplicação: **1 mês antes** do início da estação VSR; 5 doses (1).
- ▶ Na sazonalidade: administração das doses **intra-hospitalares** e **planejamento das doses subsequentes mensais**, mesmo após a alta (1).
- ▶ Incentivo para uma **boa adesão** das doses ambulatoriais (2).
- ▶ **Educação** sobre os vírus respiratórios (2).
- ▶ **Busca ativa**
- ▶ Se **off-season**: planejamento para as doses ambulatoriais.



**Take
home message*

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- ▶ 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 a melhor forma de lidar com o VSR
- ▶ O palivizumabe é um **anticorpo monoclonal** contra o VSR seguro e eficaz, reduzindo as taxas de hospitalização nos **grupos de alto risco**: lactentes PT, DBP e cardiopatas
- ▶ O **planejamento da profilaxia** precisa ser trabalhado com antecedência para garantir que os bebês recebam a primeira dose **antes** do início da sazonalidade, e possam receber as **doses subsequentes** a cada mês.



OBRIGADA !



Imagens: Google
e arquivo pessoal