

As novas possibilidades de profilaxia da infecção pelo Vírus Sincial Respiratório (VSR) abertas pela recente disponibilidade de anticorpos monoclonais neutralizantes (*Palivizumab*) despertou grande interesse na comunidade pediátrica. No entanto, alguns aspectos dessa profilaxia tiveram necessidade de ser clarificados e adaptados às condições epidemiológicas da nossa população. A Secção de Neonatologia (SNN) da SPP tomou a seu cargo o esforço de encontrar a posição de consenso técnico nesta matéria. Após discussão alargada à comunidade pediátrica portuguesa, cuja colaboração se realça, surgiu esta proposta da Sociedade Portuguesa de Pediatria para um “Protocolo Nacional sobre Administração do Anticorpo Anti-Vírus Sincial Respiratório”.

Sociedade Portuguesa de Pediatria

ADMINISTRAÇÃO DO ANTICORPO MONOCLONAL ANTI-VÍRUS SINCIAL RESPIRATÓRIO (*Palivizumab*)

INTRODUÇÃO

A possibilidade actual, de administrar o anticorpo monoclonal anti-vírus sincial respiratório (VSR) a lactentes de risco, levantou alguns problemas a nível nacional, nomeadamente:

- 1) Decidir a que lactentes deve ser administrado com o objectivo de proteger apenas a população de maior risco.
- 2) Decidir em que meses se vai iniciar e terminar a profilaxia.
- 3) Saber em que Unidades de Saúde deve ser iniciada esta terapêutica e onde deve ser continuada.

Por estes motivos e, à semelhança do que tem sido feito noutros países, a Secção de Neonatologia da SPP decidiu elaborar normas orientadoras onde fossem clarificadas estas questões.

As “Normas de prescrição do anticorpo monoclonal anti-VSR” constituem um documento da Secção de Neonatologia da SPP, elaborado por um grupo de trabalho constituído por neonatologistas e pneumologistas nacionais, nomeados pelas Direcções das Secções de Neonatologia e Pneumologia Infantil, a pedido da Direcção da Secção de Neonatologia da SPP (SNN).

É um documento de orientação, cujos objectivos são os seguintes:

- 1) Facilitar e uniformizar a decisão sobre que lactentes devem ser submetidos à administração do anticorpo monoclonal anti-vírus sincial respiratório (VSR)
- 2) Definir o local onde deve ser dada a primeira dose do anticorpo, onde deve ser continuada a profilaxia e estipular a respectiva calendarização.

São normas orientadoras, não vinculativas. Situações particulares de muitos recém-nascidos de risco não estão abrangidas pelo que a decisão terapêutica ficará ao critério do médico assistente e será decidida caso a caso.

O VÍRUS

O VSR é a principal causa de infecção do aparelho respiratório nos 2 primeiros anos de vida. Os recém-nascidos, os lactentes com idade inferior a 6 meses, as crianças com patologia pulmonar subjacente, com cardiopatia ou com imunodeficiência, constituem os grupos de maior risco de contrair uma infecção grave. O período de incubação varia entre 3 e 5 dias. As re-infecções são frequentes mas de gravidade decrescente.

Duas das proteínas do vírus – a F e a G – são determinantes para a sua patogénica: a proteína F é a responsável pela penetração do vírus nas células epiteliais das vias aéreas, fusão das membranas celulares e formação de syncytia; a proteína G é a responsável pela ligação do vírus às células do epitélio respiratório. A necrose das células epiteliais juntamente com o edema, os rolhões de muco e os restos celulares provocam obstrução das vias aéreas, com mecanismo de válvula e hiperinsuflação.

Os meses de maior prevalência de infecção pelo VSR são os meses de inverno – a epidemia pode ter início em Outubro e estender-se até Abril, podendo haver variações anuais deste padrão epidémico.

Não existe terapêutica específica comprovadamente eficaz.

O ANTICORPO MONOCLONAL

O anticorpo monoclonal anti-VSR (Palivizumab) é um produto humanizado, obtido por engenharia genética a partir de material de rato. É o primeiro anticorpo monoclonal aprovado para utilização quer em pediatria quer em doenças infecciosas.

O anticorpo liga-se à proteína F do vírus impedindo a fusão deste com as células do hospedeiro e neutralizando a actividade do VSR.

Foi demonstrado que o palivizumab diminui a taxa de hospitalização de crianças infectadas pelo vírus (diminuição risco de hospitalização de 5,8 pontos percentuais no estudo Impact-RSV – de 10,6% no grupo controlo para 4,8% no grupo de estudo) mas, uma vez internadas, parece não diminuir a necessidade de ventilação mecânica nem a mortalidade.

A administração por via intramuscular condiciona uma semi-vida mais longa do que a via endovenosa – cerca de 22 dias – havendo necessidade de administrações mensais para manter uma taxa de anticorpos superior a 40µg/mL – o nível de anticorpos considerado adequado à profilaxia.

Na ausência de estudos fase IV (realizados já após a comercialização do produto – ie fora das condições ideais dos estudos que levaram à sua aprovação) amplos e controlados, que confirmem a eficácia do fármaco e perante o desconhecimento dos seus efeitos a longo prazo e o elevado custo, é fundamental que haja uma selecção criteriosa das crianças a quem vai ser administrado, para que não se corra o risco de, por causa de um único agente etiológico e de uma única patologia, descarmos outros tratamentos ou cuidados de saúde, susceptíveis de beneficiar todos os recém-nascidos.

PREVENÇÃO PRIMÁRIA

A prevenção primária é fundamental na prevenção da disseminação dos vírus respiratórios. O ensino e informação aos pais de todos os recém-nascidos, sobre o risco que a criança corre de contrair uma infecção das vias respiratórias, nomeadamente VSR, Adenovírus ou vírus Influenza, sobretudo se nasceu numa época de epidemia e se tem irmãos em infantários, é de primordial importância na prevenção deste tipo de infecções.

Faz parte das atribuições do pediatra que prepara a alta hospitalar do recém-nascido, o ensino sobre a necessidade de e como deve ser feita a prevenção das infecções respiratórias que, nos primeiros meses de vida, são causa frequente de hospitalização, ventilação mecânica e eventuais sequelas a médio e longo prazo.

Assim deve ser aconselhado:

- As mãos devem ser sempre bem lavadas antes de tratar do recém-nascido
- Lavar as mãos dos outros filhos, quando chegam do infantário ou da escola, antes de irem brincar com o irmão.
- Não deixar que partilhem chuchas e brinquedos. Estes também devem ser lavados com frequência.
- Evitar o contacto do recém-nascido com familiares e amigos “constipados”. Cuidado especial deve ser tomado com irmãos pequenos a frequentar infantários.
- Se a própria mãe está constipada, deve usar máscara que lhe cubra a boca e o nariz durante as mamadas ou durante os cuidados dispensados ao filho, caso não haja uma pessoa disponível para a substituir.
- As mãos devem ser cuidadosamente lavadas depois da colocação da máscara ou depois de se assoar.
- Evitar lugares com grande concentração de pessoas, como transportes públicos, supermercados, centros comerciais, salas de espera de consultórios ou hospitais
- Evitar a frequência de locais poluídos com fumo.
- Incentivar o aleitamento materno.

PREVENÇÃO SECUNDÁRIA

Apesar dos cerca de 40 anos de investigação ainda não há vacina disponível. A imunoglobulina e o anticorpo monoclonal são as duas únicas medidas profiláticas existentes actualmente. Cada uma tem as suas indicações e contra-indicações. Referimos apenas algumas das mais importantes: a imunoglobulina específica requer uma lenta administração endovenosa, logo hospitalar, de grande volume de produto, incompatível com o baixo peso ou a patologia pulmonar ou cardíaca de muitas crianças; interfere no calendário de vacinas; protege contra vírus e bactérias causadoras de infecções respiratórias altas e baixas e otite média aguda. O anticorpo monoclonal do VSR protege apenas contra o VSR; a administração por via intramuscular possibilita a administração em ambulatório; não interfere no calendário das vacinas.

Os documentos orientadores da prescrição deste medicamento aprovados pela AAP e as normas europeias, têm indicações muito gerais, abrangendo todos os recém-nascidos com menos de 36 semanas de idade de gestação, seguindo protocolo semelhante ao adoptado no estudo inicial, Impact-RSV, que levou ao licenciamento do produto pela *US Food and Drug Administration*.

As indicações de cada país devem regular-se pela casuística e prevalência sazonal do VSR. Em Portugal, o estudo casuístico de crianças hospitalizadas (H. Stº António - 1998, H. S. João - 1999, H. Stª Maria – 1999, H. Dona Estefânia – 1999, H. Garcia de Orta - 1998/99 e 1999/2000) revelaram que os picos de maior prevalência da infecção ocorreram em Dezembro, Janeiro e Fevereiro e que 66% a 85% das crianças tinham idade inferior a 6 meses.

NORMAS DE PRESCRIÇÃO DO PALIVIZUMAB (Synagis^(R))

Crianças que podem beneficiar da profilaxia

- Ex-pré-termo com idade de gestação inferior a 28 semanas, durante o primeiro ano de vida.
- Ex-pré-termo com idade de gestação entre as 28 e as 30 semanas, que não tenham completado os 6 meses de idade pós-natal até ao início da época de risco.

- Crianças com displasia broncopulmonar
 - Durante o primeiro ano de vida
 - Durante o segundo ano de vida se, nos 6 meses anteriores necessitaram de terapêutica com O2 suplementar, diuréticos, corticóides ou broncodilatadores durante mais de uma semana consecutiva.

As crianças que pertencem a grupos de risco e que podem beneficiar da profilaxia, mas com alta hospitalar longe da época de epidemia, têm que ser convocadas antes do início da próxima época.

Dose, local de administração e controlo terapêutico

Dose - 15 mg/kg

Periodicidade - de 30 em 30 dias

Via – intramuscular

Número de doses - 5 administrações, durante os meses de maior prevalência da infecção pelo VSR. Ex. – 1ª dose em meados de Outubro, 5ª dose em meados de Fevereiro. No entanto, os casos de infecção pelo VSR no mês de Novembro são diminutos, o que permite defender a prática de administrar apenas 4 doses. Ex.- 1ª dose a meio de Novembro, última dose a meio de Fevereiro. Em algumas unidades de saúde o início da profilaxia é condicionado pelo início da época de epidemia, sendo o alerta dado pelo laboratório de virologia.

Às crianças a quem se decida iniciar a profilaxia e que tenham alta hospitalar programada durante o período de maior prevalência da infecção pelo VSR, deve ser administrada a primeira injeção de Palivizumab 3 a 5 dias antes da alta.

Crianças com infecção actual pelo VSR e que tenham iniciado anteriormente a administração do Palivizumab devem continuar o esquema de administração.

Esta situação (crianças a quem tenha sido iniciada terapêutica e que vieram a contrair infecção pelo VSR) deve ser comunicada pela Unidade Hospitalar de atendimento, à Unidade Hospitalar onde está a ser administrado o medicamento, de modo a possibilitar a avaliação da eficácia terapêutica.

Segundo indicações do próprio fabricante a administração do Palivizumab não está indicada para prevenção de epidemias dentro de uma unidade de internamento. Serão mais eficazes as medidas de prevenção primária, que devem ser rigorosas em época de epidemia.

Contra-indicações – A única contra-indicação são as cardiopatias congénitas cianóticas.

Local – Excepto nas situações em que existe protocolo estabelecido entre duas unidades de saúde, as doses subseqüente do Palivizumab devem ser administradas na unidade onde a profilaxia foi iniciada. Esta política tem duas grandes vantagens: controlo da eficácia terapêutica já que haverá uma observação mensal da criança durante os meses de maior risco de infecção e uma melhor gestão do número de ampolas utilizadas, convocando várias crianças para o mesmo dia.

Imunizações – A imunoprofilaxia com Palivizumab não interfere com a resposta imune às vacinas pelo que, crianças a fazer esta terapêutica, devem cumprir o calendário de vacinas como qualquer outra criança.

Nota: *Este documento pode ser revisto à luz de novos conhecimentos científicos. É desejável que se realizem estudos multicêntricos nacionais sobre a prevalência do VSR e um controlo da profilaxia com Palivizumab de modo a corrigir este documento com base em dados nacionais.*

Grupo de trabalho

- Prof. Octávio Cunha, neonatologista – UCINP, Hospital Geral de St^o António, Porto
- Dr^a Leonor Duarte, neonatologista – UCIN, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa
- Dr^a Maria da Conceição Ramos, neonatologista – UCIN, Maternidade Bissaya Barreto, Coimbra
- Dr^a Teresa Bandeira, pneumologista infantil – Serviço de Pediatria, Hospital de St^a Maria,
- Dr^a Teresa Nunes, pneumologista infantil – Serviço de Pediatria, Hospital de S. João
- Dr^a Maria Teresa Neto, neonatologista – UCIN, Hospital de Dona Estefânia,

Bibliografia

- Provisional Pan-European Guidelines
- UK Guidance For The Use of Synagis
- Prevention of RSV infection in Spain - Spanish Consensus Committee
- Canfield SD, Simoes EA. Prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection: RSV immune globulin intravenous and palivizumab. *Pediatric Annals* 1999; 28: 507-14
- Coelho M - Proposta de utilização do anticorpo monoclonal anti-VSR – Consulta de Pneumologia Infantil, Hospital de Dona Estefânia, Comunicação oral.
- Deshpande S. RSV prevention. *Arch Dis Child* 2000; 82:88-90
- Fox JL Letters to the Editor. *Pediatrics* 1999; 104: 994
- Joffe S, Ray T, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 419-27
- Malley R DeVincenzo J, Ramilo O and al. Reduction of respiratory syncytial virus (RSV) in tracheal aspirates in intubated infants by use of humanized monoclonal antibody to RSV F protein. *J Infect Dis*

1998; 178: 1555-61

-Moler FW. RSV Immune Globulin Prophylaxis: is an ounce of prevention worth a pound of cure? Pediatrics 1999;

-Moler FW, Brown RW, Faix RG, Gilsdorf JR. Comments on Palivizumab (Synagis). Pediatrics 1999;

-Nadal D, Berger C, Aebi C, Kind C. Prophylaxis for respiratory syncytial virus bronchiolitis. Lancet 1999; 354: 1997

-Piedimonte G, King KA, Holmgren NL, Bertrand PJ, Rodriguez MM, Hirsch RL. A humanized monoclonal antibody against respiratory syncytial virus (palivizumab) inhibits RSV-induced neurogenic-mediated inflammation in rat airways. Pediatric Research 2000;47: 351-6

-Prober CG, Sullender WM. Advances in prevention of respiratory syncytial virus infections. J Pediatr 1999; 135: 546-58

-Robinson RF, Nahata MC. Respiratory syncytial virus (RSV) immune globulin and palivizumab for prevention of RSV infection. Am J Health-Syst Pharm 2000; 57: 259-64

-Russel AB. Palivizumab: an overview. Hospital Medicine 1999; 60: 873-7

-Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154: 55-61

-Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. Lancet 1999; 354: 847-52

-Suresh G. Impact-RSV study group report. Letters to the Editor. Pediatrics 1999; 104: 993

Moler FW, Brown RW, Faix RG, Gilsdorf JR. Comments on Palivizumab (Synagis) Pediatrics 1999; 103;495-7