

O uso profilático de Palivizumabe em pacientes prematuros com Síndrome de Down na infecção pelo vírus sincicial respiratório reduz a taxa de hospitalização? Uma revisão integrativa

Does the prophylactic use of Palivizumab in premature patients with Down Syndrome in respiratory syncytial virus infection reduce the hospitalization rate? An integrative review

¿El uso profilático de Palivizumab en pacientes prematuros con Síndrome de Down e infección por virus respiratorio sincicial reduce la tasa de hospitalización? Una revisión integradora

Recebido: 05/01/2024 | Revisado: 23/01/2024 | Aceitado: 25/01/2024 | Publicado: 29/01/2024

Luiz Guilherme Figueira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5729-9758>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: figueiraluizguilherme@gmail.com

Alan Das Neves Junior

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9187-9484>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: alandasnevesjr.ajdn@gmail.com

Ana Clara Ferreira Rodvalho

ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-7367-8632>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: anaclararodvalho@hotmail.com

Amanda Triano de Almeida

ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-1978-6707>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: amandapalombo_@hotmail.com

Carolina Abreu Raghiant

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2448-7716>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: carolinaaraghiant@gmail.com

Ana Lúcia Lyrio de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7535-6816>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: analucialyrio@gmail.com

Luciene Lovatti Almeida Hemerly Elias

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6533-6152>

Universidade para o Desenvolvimento do Estado e da Região do Pantanal, Brasil

E-mail: enelovatti@gmail.com

Resumo

A bronquiolite viral aguda (BVA) é determinada como o primeiro episódio de sibilância em crianças menores de 24 meses. Sendo o principal agente o Vírus Sincicial Respiratório, responsável por altas taxas de hospitalização. Dentre os principais fatores de risco como idade, prematuridade, cardiopatias, incluem-se a Síndrome de Down. Esta condição genética, aumenta a vulnerabilidade a infecções respiratórias, resultado da anormalidade no sistema imune e nas vias aéreas. Para diminuir os índices de hospitalização utiliza-se o Palivizumabe, anticorpo que inibe a entrada e replicação do VSR, em indivíduos de alto risco. Objetivo: Avaliar se o uso do Palivizumabe em pacientes com síndrome de Down diminui o risco e/ou tempo de internações por BVA. Metodologia: Trata-se de uma revisão integrativa, com busca nas bases de dados PubMed, BVS e Cochrane Library, incluindo artigos dos últimos 10 anos, crianças menores de 2 anos prematuras e com Síndrome de Down. Resultados: Foram selecionados 07 trabalhos dentre 67 publicações. Conclusão: O Palivizumabe profilático em pacientes com Síndrome de Down demonstra reduzir hospitalizações por VSR. Contudo, há lacunas nos dados sobre outros aspectos como duração da internação, necessidade de oxigênio suplementar, tempo na UTI e ventilação mecânica. São necessárias mais pesquisas para abordar esses pontos.

Palavras-chave: Bronquiolite; Síndrome de Down, Palivizumabe.

Abstract

Introduction: Acute viral bronchiolitis (AVB) is determined as the first episode of wheezing in children under 24 months. The main agent is the respiratory syncytial virus, responsible for the high hospitalization rates. Among the main risk

factors are age, prematurity, Cardiopathies and most importantly, Down Syndrome. This genetic condition increases vulnerability in respiratory infections, resulting from abnormality in the immune system and airways. To reduce hospitalization rates, Palivizumab, an antibody that inhibits the entry and replication of RSV in high-risk individuals, is used. Objective: To evaluate whether the use of Palivizumab in patients with Down syndrome reduces the risk and/or length of hospitalization for AVB. Methodology: This is an integrative review, researching on PubMed, BVS and Cochrane Library databases, containing articles from the last 10 years that include premature children under 2 years and with Down Syndrome. Results: Seven papers were selected from 67 publications. Conclusion: The prophylactic Palivizumab in patients with Down Syndrome shows a reduction in RSV hospitalizations. However, there are gaps in the data in other aspects such as the length of hospitalization, need for supplemental oxygen, time in the ICU and mechanical ventilation. Therefore more research is needed to address these points.

Keywords: Bronchiolitis; Down Syndrome; Palivizumab.

Resumen

Introducción: La bronquiolitis viral aguda (BAV) se determina como el primer episodio de sibilancias en niños menores de 24 meses. El principal agente es el virus respiratorio sincicial, responsable de altas tasas de hospitalización. Los principales factores de riesgo como la edad, la prematuridad y las enfermedades cardíacas incluyen el síndrome de Down. Esta condición genética aumenta la vulnerabilidad a las infecciones respiratorias, resultantes de anomalías en el sistema inmunológico y las vías respiratorias. Para reducir las tasas de hospitalización, se utiliza palivizumab, un anticuerpo que inhibe la entrada y replicación del VRS, en personas de alto riesgo. Objetivo: Evaluar si el uso de Palivizumab en pacientes con síndrome de Down reduce el riesgo y/o la duración de la hospitalización por BAV. Metodología: Se trata de una revisión integradora, buscando en las bases de datos PubMed, BVS y Biblioteca Cochrane, incluyendo artículos de los últimos 10 años, niños prematuros menores de 2 años y con Síndrome de Down. Resultados: Se seleccionaron 07 trabajos de 67 publicaciones. Conclusión: Se ha demostrado que el palivizumab profiláctico en pacientes con síndrome de Down reduce las hospitalizaciones por VRS. Sin embargo, existen lagunas en los datos sobre otros aspectos como la duración de la estancia hospitalaria, la necesidad de oxígeno suplementario, el tiempo en la UCI y la ventilación mecánica. Se necesita más investigación para abordar estos puntos.

Palabras clave: Bronquiolitis; Síndrome de Down; Palivizumab.

1. Introdução

A bronquiolite, caracterizada pelo primeiro episódio de sibilância em crianças com menos de 24 meses de idade, representa uma manifestação clínica comum de infecção viral nas vias respiratórias inferiores (Barr & Graham, 2023a; Brooks et al., 2008; Piedra & Stark, 2022). A taxa anual global de hospitalização por VSR entre crianças com menos de 5 anos foi de 4,4 por 1.000, e de prematuros de 63,9 por 1.000 casos/ano (Stein et al, 2017). Este fenômeno, decorrente da ação do vírus sincicial respiratório (VSR), desencadeia um processo patológico que inclui necrose das células bronquiolares, ruptura ciliar e infiltração linfocítica peribronquiolar, culminando em obstrução das pequenas vias aéreas e atelectasia (Murray et al., 2014; Piedra & Stark, 2022b; Trabulsi & Alberthum, 2008).

Os fatores de risco na população pediátrica incluem bebês com menos de seis meses de idade, principalmente os nascidos durante a primeira metade da temporada dos surtos sazonais; bebês que frequentam creches ou com irmãos mais velhos; lactentes e crianças com doença pulmonar subjacente, como displasia broncopulmonar e fibrose cística; bebês nascidos antes de 35 semanas de gestação; lactentes e crianças com cardiopatia congênita; pacientes com síndrome de Down; pacientes imunocomprometidos; pacientes com vulnerabilidade social; pacientes expostos ao fumo passivo e pacientes expostos ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), mesmo se não infectados (Barr & Graham, 2023b). Além disso, estudos recentes sugerem uma predisposição genética potencial para a doença grave por VSR revelando associações com polimorfismos em genes relacionados a citocinas e quimiocinas, incluindo IL-4 e seu receptor, IL-8, IL-10, IL-13 e receptor de quimiocina 5 (CCR5), além de polimorfismos em genes relacionados a potenciais interações vírus-superfície celular ou sinalização celular (Barr & Graham, 2023a).

O Palivizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado (mAb) contra a glicoproteína de fusão (F) do vírus, inibindo a replicação do VSR, os estudos que avaliaram a tolerabilidade e a eficácia tiveram início em 1996, sendo publicados em 1988 por meio do estudo The IMpact-RSV Study group, um ensaio clínico fase III, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, multicêntrico, conduzido com mais de 1.500 participantes dos Estados Unidos, Canadá e Reino Unido com o objetivo de avaliar

segurança e eficácia da administração por meses de palivizumabe, com dose de 15mg/kg uma vez por mês, como profilaxia de infecção grave causada pelo VSR em crianças com alto risco (Garegnani et al., 2021). O estudo incluiu crianças com idade gestacional ≤ 35 semanas e idade cronológica ≤ 6 meses, ou idade cronológica ≤ 24 meses com diagnóstico clínico de displasia broncopulmonar necessitando de tratamento médico contínuo. Esse estudo foi reavaliado em um post hoc feito em 2014, constando que a profilaxia realizada no The IMPact-RSV teve uma redução do risco relativo de hospitalizações de 64,5% (IC 95% -64,0 a 95,4) (Notário et al, 2014). A partir disso, evidenciou-se que havia uma medicação com potencial redutor de hospitalizações em prematuros com infecção por VSR, entretanto, as evidências ainda deixam lacunas se há benefício em pacientes nascidos a termo, em quais subgrupos há desfecho favorável ou não, a exemplo do estudo supracitado que excluiu recém-nascidos cardiopatas, e quanto a posologia e período de administração da droga, sendo indicado de forma sazonal ou não (Barr & Graham, 2023b).

Um consenso de especialistas elaboraram recomendações para o uso da medicação, em países desenvolvidos, para bebês prematuros com 6 meses ou menos, se idade gestacional menor ou igual a 31 semanas, ou com 9 meses ou menos se idade gestacional menor ou igual a 29 semanas; ex-crianças prematuras ≤ 24 meses com doença pulmonar crônica doença/displasia broncopulmonar; crianças ≤ 24 meses com cardiopatia congênita significativa; e outras populações de alto risco, como crianças ≤ 24 meses com síndrome de Down, doenças pulmonares/neuromusculares, imunocomprometidos e fibrose cística, devendo ser administradas até 5 doses mensais durante a temporada de VSR.

A presente investigação, então, visa abordar a relação entre a síndrome de Down e a susceptibilidade a infecções do trato respiratório, considerando as implicações anatômicas e fisiológicas do sistema respiratório associadas a essa condição. (Ostermaier, 2023). Com enfoque principalmente, no uso do Palivizumabe - anticorpo monoclonal - como intervenção profilática em pacientes de alto risco, em específico naqueles com síndrome de Down, no intuito de avaliar a redução da taxa de hospitalização decorrente de infecções pelo VSR, com o intuito de acrescentar na discussão sobre o uso da medicação, para quais subgrupos indicar e os benefícios esperados.

2. Metodologia

Com a finalidade de produzir essa revisão integrativa acerca da influência do Palivizumabe na redução da hospitalização de pacientes com Síndrome de Down infectados pelo VSR.

2.1 Estratégias de busca

Realizaram-se as buscas nos seguintes bancos de dados: MEDLINE via PubMed, Cochrane Library e Portal BVS – incluindo LILACS e SCIELO. A princípio, utilizou-se como critério de elegibilidade trabalhos ou estudos produzidos entre os anos 2013 e 2023 cujo idioma de produção foi o inglês, além de os status de publicação incluírem estudos revisados por pares e literatura cinzenta.

Para a seleção dos descritores utilizou-se da plataforma DECS, de forma a estar em convergência com o padrão universal, resultando nos seguintes descritores: “Down Syndrome”, “palivizumab”, os quais foram pareados com o uso do operador booleano “AND”.

2.2 Processo de seleção de estudos

Empregaram-se os seguintes critérios de inclusão: artigos produzidos entre 2013 e 2023; menores que 2 anos com nascimento pré-termo (<35 semanas e 6 dias), pacientes com síndrome de Down. Enquanto os critérios de exclusão envolvem: recém-nascido a termo, crianças maiores que 2 anos de idade, pacientes com doenças pulmonares crônica (ex. displasia broncopulmonar), paciente com instabilidade hemodinâmica significativa, pacientes com doenças neuromusculares, trabalhos

de revisão.

3. Resultados

A busca foi realizada em 4 plataformas diferentes: PubMed, Scielo, Lilacs e Cochrane Library a partir da seguinte combinação: “(Down Syndrome) AND (palivizumab)” e “(Down Syndrome) AND (Bronchiolitis)”. Na plataforma de dados do PubMed foram encontrados 31 artigos, na plataforma de dados Scielo não foram encontrados artigos, já na plataforma de dados Lilacs foram selecionados 32 artigos e na plataforma de dados Cochrane Library foram encontrados 4 artigos, configurando assim um de total de 67 publicações.

Do total de artigos encontrados, aplicou-se um filtro temporal, pré-selecionando os artigos publicados entre 2013 e 2023, com isso houve o descarte de 9 publicações por apresentarem datação anterior ao ano de 2013. Sendo assim, dentro da análise de 58 publicações, excluindo-se duplicatas, artigos que não estavam relacionados com o tema e artigos os quais não foram possíveis acessar seus textos na íntegra, totalizou-se a exclusão de 48 trabalhos. Em uma última análise dos textos na íntegra, três artigos foram retirados por não apresentarem os dados buscados pelos autores, dessa forma, 07 artigos foram selecionados e compõem esta revisão.

4. Discussão

Foram incluídos 7 estudos, cujas principais características estão descritas na Tabela 1, com um total de 6.602 participantes avaliando o efeito do palivizumabe em comparação com placebo ou nenhuma intervenção para prevenir infecções graves por VSR em pacientes com SD. As principais características encontradas nos estudos foram descritas na Tabela 1, a seguir.

Tabela 1 - Características descritas nos estudos selecionados.

Autores e data	Idade	Nº de pacientes (total)	Esquema de tratamento	Esquema completo	Taxa de Hospitalização	Nº de óbitos
KASHIWAGI; OKADA; NOMOTO, 2018	11.9 (\pm 7.5) meses	312	5.3 \pm 2,4 doses (14,87 mg/kg) por 31 dias de tratamento	85.5%	1,44%	0
PAES et al., 2014	37.3 (\pm 3.2)	828	4.3 \pm 1.4 doses, não especificou posologia	94,6%	3,3%	5
PAES et al., 2012	35.9 \pm 6.0 semanas	193	3.6 \pm 1.5 doses, não especificou posologia	NR	1,84%	NR
OKAMOTO et al., 2021	37.2 \pm 2.0 semanas.	3.929	NR	NR	5,52%	1
MANZONI et al., 2017	< 35 semanas	459	4.5 dose, não especificou posologia	41%	NDS	0
SIMON et al., 2018	3,2 e 3,4 meses	249	5 doses, não especificou posologia	NR	1.20%	0
KIMURA; TAKEUCHI; KAWAKAMI, 2020	< 24 meses	632	NR	60%	3%	0

Fonte: Autores.

Os estudos de Manzoni (2016) e Simon et al. (2018) destacaram a importância do Palivizumabe na prevenção de hospitalizações relacionadas ao RSV em crianças, especialmente aquelas com síndrome de Down. Enquanto o estudo de Manzoni (2016) observou uma diferença de quase o dobro na taxa de hospitalização entre bebês com condições médicas subjacentes e prematuros, o estudo de Simon et al. (2018) ressaltou o risco aumentado de hospitalização por RSV em crianças com síndrome de Down, evidenciando a eficácia da profilaxia com Palivizumabe nessa população.

As taxas de hospitalização encontradas nos estudos de Kimura, Takeuchi e Kawakami (2020) e Manzoni et al. (2017) destacam redução em, aproximadamente, 50% dessas taxas, após a administração do Palivizumabe. Apesar de ligeiramente menor, Simon et al. (2018) reportou uma redução nas taxas de hospitalização similar, em cerca de 41%, entre crianças com síndrome de Down submetidas à profilaxia com Palivizumabe quando comparadas àquelas sem tratamento.

O estudo de Bosco Paes et al. (2014) e Okamoto et al (2021) apontam para a necessidade de considerar diferentes subgrupos ao avaliar a eficácia do Palivizumabe. O primeiro, relata que ao comparar crianças com SD sem comorbidades adicionais e com comorbidades adicionais não houve diferenças significativas nas taxas de hospitalização por RSV entre crianças com SD que receberam palivizumab e aquelas com outros fatores de risco, sugerindo que o medicamento foi eficaz na redução das hospitalizações por RSV, independente dos subgrupos, sendo que essa taxa variou entre 0 a 3,2%. Em contrapartida, o segundo ressalta que as taxas de hospitalização e as complicações relacionadas ao VSR são maiores nos subgrupos com condições médicas adjacentes à prematuridade, mesmo naqueles que fizeram uso da medicação de forma profilática, em outras palavras, apesar de ser necessários mais estudos, esse trabalho alega que a profilaxia com Palivizumabe se mostra mais eficaz em pacientes com SD sem comorbidades significativas, podendo ser considerado o seu uso em outros pacientes sem condições associadas a prematuridade e a fatores de risco.

5. Conclusão

Os estudos indicaram que a administração de palivizumabe como medida profilática está associada a uma considerável redução nas taxas de hospitalização em pacientes com Síndrome de Down variando as taxas de redução de hospitalização, em média, entre 41% a 50%, sendo uma medicação bem tolerada pelos pacientes. Em contrapartida, a eficácia da intervenção pode variar entre diferentes subgrupos de crianças com síndrome de Down, especialmente aquelas que apresentam comorbidades adicionais. Além disso, é fundamental notar que alguns estudos apresentam amostras limitadas e heterogêneas, em idades e comorbidades adicionais, que podem influenciar na aplicabilidade geral dos resultados. Ademais, a maioria dos trabalhos realizaram um período de acompanhamento relativamente curto, o que pode limitar a compreensão dos efeitos a longo prazo da profilaxia.

Dessa forma, compreende-se que o Palivizumabe usado de forma profilática em pacientes com Síndrome de Down é capaz de reduzir a hospitalização devido à infecção por VSR, apesar de não haverem dados robustos sobre sua influência no tempo de internação hospitalar, dias de oxigênio suplementar, tempo de permanência na UTI, e dias de ventilação mecânica, assim, são necessário mais estudos.

Referências

- Barr, F. E., & Graham, B. S. (2023a) Respiratory syncytial virus infection: Clinical features and diagnosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/>. Acesso em: 03 maio 2023.
- Barr, F. E., & Graham, B. S. (2023b) Respiratory syncytial virus infection: Prevention in infants and children. UpToDate. <https://www.uptodate.com/>. Acesso em: 03 maio 2023.
- Brooks, G. F. et al. (2012) *Microbiologia médica de Jawaetz, Melnick e Adelberg*. (25a ed.), AMGH.

- Garegnani, L., Styrmsdóttir, L., Roson Rodriguez, P., Escobar Liquitay, C. M., Esteban, I., & Franco, J. V. (2021). Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *The Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), CD013757. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013757.pub2>
- Group, T. I.-R. S. (1998) Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*, 102(3), 531-537
- Kashiwagi, T., Okada, Y., & Nomoto, K. (2018). Palivizumab Prophylaxis Against Respiratory Syncytial Virus Infection in Children with Immunocompromised Conditions or Down Syndrome: A Multicenter, Post-Marketing Surveillance in Japan. *Paediatric drugs*, 20(1), 97–104. <https://doi.org/10.1007/s40272-017-0264-y>
- Kimura, T., Takeuchi, M., & Kawakami, K. (2020). Utilization and efficacy of palivizumab for children with Down syndrome. *Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society*, 62(6), 677–682. <https://doi.org/10.1111/ped.14157>
- Luna, M. S., Manzoni, P., Paes, B., Baraldi, E., Cossey, V., Kugelman, A., Chawla, R., Dotta, A., Rodríguez Fernández, R., Resch, B., & Carbonell-Estrany, X. (2020). Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatric respiratory reviews*, 33, 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.12.001>
- Manzoni, P., Paes, B., Lanctôt, K. L., Dall'Agnola, A., Mitchell, I., Calabrese, S., Maule, M., Girardi, E., Harimoto, T., & Li, A. (2017). Outcomes of Infants Receiving Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus in Canada and Italy: An International, Prospective Cohort Study. *The Pediatric infectious disease journal*, 36(1), 2–8. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001340>
- Murray, P. R., Rosenthal, K., & Pfaller, M. A. (2014) *Microbiologia Médica*, (7a ed.), Elsevier.
- Notario G, et al. (2014) Respiratory syncytial virus-related hospitalization in premature infants without bronchopulmonary dysplasia: subgroup efficacy analysis of the IMPact-RSV trial by gestational age group. *Pediatric Health Med Ther*, (5), 43-48.
- Okamoto, K., Morio, T., Nakamura, Y., Hataya, H., Mizuta, K., & Mori, M. (2021). Hospitalisations due to respiratory syncytial virus infection in children with Down syndrome before and after palivizumab recommendation in Japan. *Acta paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 110(4), 1299–1306. <https://doi.org/10.1111/apa.15641>.
- Ostermaier, K. K. (2023) *Down syndrome: Clinical features and diagnosis*. UpToDate. 2023. <https://www.uptodate.com/>. Acesso em: 03 maio 2023.
- Simon, A., Gehrmann, S., Wagenpfeil, G., & Wagenpfeil, S. (2018). Palivizumab use in infants with Down syndrome-report from the German Synagis™ Registry 2009-2016. *European journal of pediatrics*, 177(6), 903–911. <https://doi.org/10.1007/s00431-018-3142-x>
- Stein, R. T., Bont, L. J., Zar, H., Polack, F. P., Park, C., Claxton, A., Borok, G., Butylkova, Y., & Wegzyn, C. (2017). Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatric pulmonology*, 52(4), 556–569. <https://doi.org/10.1002/ppul.23570>
- Trabulsi, L. R., Alberthum, F. (2008) *Microbiologia*. (5a ed.), Atheneu.
- Paes, B., Mitchell, I., Li, A., & Lanctôt, K. L. (2012). Respiratory hospitalizations and respiratory syncytial virus prophylaxis in special populations. *European journal of pediatrics*, 171(5), 833–841. <https://doi.org/10.1007/s00431-011-1654-8>
- Paes, B., Mitchell, I., Yi, H., Li, A., Lanctôt, K. L., & CARESS Investigators (2014). Hospitalization for respiratory syncytial virus illness in Down syndrome following prophylaxis with palivizumab. *The Pediatric infectious disease journal*, 33(2), e29–e33. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000019>
- Piedra, P. A., & Stark, A. R. (2023a) Bronchiolitis in infants and children: Clinical features and diagnosis. UpToDate. <https://www.uptodate.com/>. Acesso em: 03 maio 2023.
- Piedra, P. A., & Stark, A. R. (2023b) Bronchiolitis in infants and children: Treatment, outcome, and prevention. UpToDate. <https://www.uptodate.com/>. Acesso em: 03 maio 2023.