

# **Análise da Segurança e da Eficácia do Uso do Palivizumabe como Prevenção de Agravos nas Infecções por Vírus Sincicial Respiratório em Grupos Pediátricos de Risco: Uma Revisão Sistemática**

Marina Sarmet Paniago<sup>1</sup>, Isabella Couto Tabak<sup>2</sup>, Matheus Nogueira de Carvalho<sup>3</sup>, Felipe Passareli Diniz<sup>4</sup> e Alexandre Sampaio Rodrigues Pereira<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; marina.sarmet3@gmail.com

<sup>2</sup> Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; isabellatabakc@gmail.com

<sup>3</sup> Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; matheusnogueiracarvalho@gmail.com

<sup>4</sup> Discente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; felipepassdiniz@gmail.com

<sup>5</sup> Docente de Medicina no Centro Universitário de Brasília; alexandre.pereira@ceub.edu.br

**Citação:** PANIAGO, Mariana. *et al.* **Análise da Segurança e da Eficácia do Uso do Palivizumabe como Prevenção de Agravos nas Infecções por Vírus Sincicial Respiratório em Grupos Pediátricos de Risco: Uma Revisão Sistemática.** Primeira edição Revista de Acadêmicos e Egressos da Medicina - RaMED. Brasília: EDITORA, 2023

**Editor Acadêmico:** Dr. PhD João de Sousa Pinheiro Barbosa e Dr. PhD Neulânio Francisco de Oliveira

**Recebido:** 21/07/2023

**Revisado:** 30/07/2023

**Aceito:** 16/11/2023

**Publicado:** 15/12/2023

**Resumo:** O vírus sincicial respiratório (VSR) possui comportamento sazonal e é responsável pela principal causa de hospitalização entre crianças menores de um ano. Dessa forma, o palivizumabe, um anticorpo monoclonal, pode ser uma profilaxia para casos de crianças com altas taxas de agravo por VSR. O objetivo deste artigo foi analisar a eficácia e a segurança do uso do palivizumabe como prevenção de agravos nas infecções por VSR em grupos pediátricos de risco. Desse modo, foi realizada uma busca bibliográfica nas bases Pubmed, Scielo, MEDLINE (via BVS) e LILACS (via BVS) sobre a prevenção de agravos da infecção por VSR pelo uso de palivizumabe em crianças prematuras, com displasia broncopulmonar ou cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa, excluindo estudos que não abordavam tais aspectos. Foram incluídos 9 estudos. As taxas de hospitalização relacionadas ao VSR foram significativamente menores nos grupos de intervenção com palivizumabe, com uma média de 5,49%, enquanto que o grupo controle teve uma média de 29,75%. De forma semelhante, também houve redução nas taxas de admissão em UTI, sendo esta de 57-98,5%. Em relação à necessidade de suporte ventilatório, houve uma pequena redução, sendo que apenas 2,89% do grupo em uso do palivizumabe teve necessidade de suporte ventilatório e 5% do grupo controle. Sobre o nível sérico do palivizumabe, foi observado que um maior nível acarreta em uma maior proteção, sendo que a cada 10 µg/mL, as taxas de agravo diminuem substancialmente. Já os efeitos colaterais, foram relatados eventos não graves como corrimento nasal, infecção de ouvido e erupção cutânea. Logo, os resultados dessa revisão sistemática suportam o benefício do uso de palivizumabe nas populações indicadas.

**Palavras-chave:** Systematic Review; Palivizumab; Respiratory Syncytial Virus, Human.

## **1. Introdução**

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um vírus de RNA de fita simples, envelopado, negativo e não-segmentado, pertencente à família Pneumoviridae (ELHALIK *et al.*, 2019), que acomete o trato respiratório em crianças, principalmente entre a faixa etária de 0 a 5 anos (FEROLLA *et al.*, 2019). A infecção pelo vírus sincicial respiratório pode acometer o trato respiratório superior (GAREGNANI *et al.*, 2021) e o inferior, sendo este a principal causa de hospitalização entre as crianças menores de um ano de idade (VIGÚRIA *et al.*, 2021). Na maioria dos casos, a infecção pelo vírus evolui com sintomas leves e semelhantes ao resfriado, e recuperação em uma a duas semanas, entretanto podem gerar agravos como insuficiência respiratória grave, necessidade ventilatória e óbito (MONTEIRO *et al.*, 2014).

É um vírus que possui comportamento sazonal, sendo responsável por 75% dos casos de bronquiolite e 40% dos casos de pneumonia em menores de 1 ano durante a sazonalidade do vírus (BATISTA *et al.*, 2021). Essa sazonalidade varia de acordo com a região encontrada, sendo que no Brasil tem predominância entre o período de outono e inverno, intervalo frequente para os países subtropicais, entretanto a circulação e prevalência do vírus varia de acordo com cada estado (LIMA; ARCHONDO; SILVA, 2020). O VSR possui fácil disseminação, com transmissão por secreções respiratórias e contato indireto, que pode sobreviver até 24 horas e acomete de maneira mais severa prematuros e crianças com outras enfermidades, como cardiopatias e pneumopatias (MONTEIRO *et al.*, 2014; LIMA; ARCHONDO; SILVA, 2020).

Visto que as infecções acometidas pelo VSR não possuem tratamento específico ou vacinação disponível, uma profilaxia disponível seria o anticorpo monoclonal Palivizumabe (KAMORI *et al.*, 2021). Trata-se de um tipo de imunoglobulina subclasse 1 (IgG1), composto de 95% de aminoácidos humanos e 5% murinos, que promove menor risco de hospitalização e de agravamento de sintomas quanto utilizado, especialmente em prematuros e crianças portadoras de cardiopatias e pneumopatias (CASTILLO *et al.*, 2017; BATISTA *et al.*, 2021). O Palivizumabe atua por meio de ação inibitória e neutralizante ao se ligar à glicoproteína F do vírus sincicial respiratório e bloquear a ligação com o receptor da célula. Dessa forma, inibe a capacidade de replicação e propagação do VSR e previne agravamento das infecções (LIMA; ARCHONDO; SILVA, 2020).

Porém, o palivizumabe ainda se trata de uma profilaxia pouco utilizada e conhecida, visto que é um tipo de imunização de custo alto e apresenta controvérsias

acerca de sua utilização (BATISTA *et al.*, 2021; LIMA; ARCHONDO; SILVA, 2020). Nesse contexto, o objetivo deste estudo é avaliar a importância e efetividade da profilaxia do anticorpo monoclonal palivizumabe em crianças que apresentem alto risco para infecção de VSR.

### **2. Método**

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica incluindo ensaios clínicos randomizados controlados e ensaios clínicos não randomizados (quase-experimentais), estudos de coorte e caso-controle investigando a efetividade da profilaxia de agravos da infecção pelo vírus sincicial respiratório com palivizumabe. Foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Scielo, MEDLINE (via BVS) e LILACS (via BVS), usando o termo de acordo com MeSH - Medical Subject Headings da base Medline: “palivizumab”. A pesquisa envolveu estudos de ensaios clínicos randomizados e não randomizados, estudos de coorte e caso-controle dos últimos 10 anos nas bases Pubmed e Scielo; para MEDLINE e LILACS (via BVS), os artigos extraídos se limitaram à estudos de ensaios clínicos randomizados dos últimos 5 anos.

Também foram utilizados artigos das bases de dados Scielo e Pubmed para embasamento teórico.

Todos os resultados encontrados foram avaliados por 2 autores (MSP e ICT). Os critérios de inclusão se basearam em estudos sobre a aplicação de pelo menos 1 dose de palivizumabe em pacientes pediátricos prematuros, com doença pulmonar crônica ou cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa e sua ação sobre a prevenção de agravos na infecção pelo VSR.

Todos os estudos que não fossem ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos de coorte e caso-controle e todos os artigos que não se referiam ao palivizumabe, ao VSR, à prevenção de agravos da infecção por VSR com palivizumabe e ao grupo pediátrico desejado foram excluídos da revisão sistemática. Não houveram restrições de idioma.

Quaisquer divergências na seleção dos artigos foram discutidas e examinadas na presença de um terceiro autor (MNC).

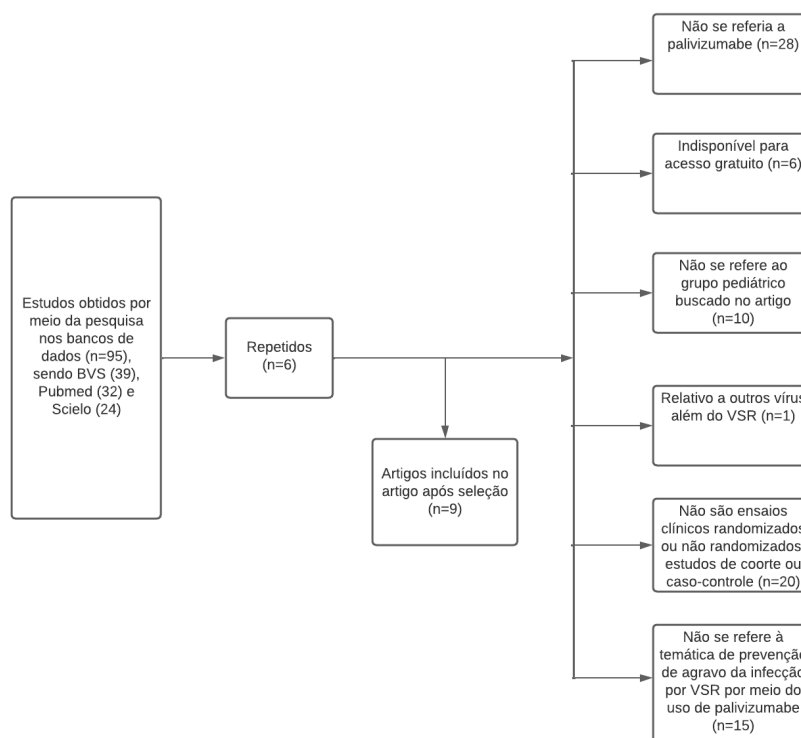
### **3. Resultados**

A partir da busca por artigos nas bases de dados, um total de 95 estudos foram obtidos para a pesquisa e revisados. Dentre eles, 86 publicações foram rejeitadas pelos seguintes motivos: 6 estava repetidos; 28 não se referiam ao palivizumabe; 6 estavam indisponíveis para acesso gratuito; 10 não se referiam ao grupo pediátrico buscado (crianças ou lactentes prematuros, com displasia broncopulmonar ou cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa); 1 era relativo a outro vírus

além do VSR; 20 não eram ensaios clínicos randomizados ou não randomizados, estudos de coorte ou caso-controle; e 15 não se referiam à temática da prevenção de agravo da infecção por VSR a partir do uso do palivizumabe.

Assim, 9 artigos foram selecionados conforme os critérios de exclusão e incluídos como base da revisão sistemática, como mostra o Diagrama 1.

**Diagrama 1.** Diagrama esquematizando a seleção dos artigos.



Fonte: Elaboração própria, 2023.

### 3.1. Taxas de hospitalização devido ao vírus sincicial respiratório

De acordo com os estudos supracitados, os índices de hospitalização pelo VSR foram significativamente menores em pacientes que receberam a profilaxia com palivizumabe em comparação ao grupo pediátrico que recebeu o placebo. Os índices do grupo de intervenção representaram uma média de 5,49% (1,6%–14,28%) de hospitalização por VSR. Segundo os estudos que foram feitos a partir de grupos controle e de intervenção, o grupo controle obteve uma média de 29,75% de hospitalização devido à infecção por VSR. (FORBES *et al.*, 2014; BANERJI *et al.* 2014; BATISTA *et al.* 2021; LIMA; ARCHONDO; SILVA, 2020; CASTILLO *et al.*, 2017; MONTEIRO *et al.*, 2014; CHI *et al.*, 2014).

Em concordância com os dados obtidos, a pesquisa de Banerji *et al.* (2014), um estudo observacional prospectivo, resultou em taxas de internação hospitalar por VSR significativamente maiores para pacientes não profilaxiados ou inadequadamente profilaxiados com palivizumabe (50%) em comparação com o grupo de intervenção (2,2%) ( $p = 0,0005$ ).

Além desse estudo, a pesquisa feita por Chi *et al.* (2014), um estudo observacional prospectivo com um grupo controle retrospectivo, mostrou que o uso da profilaxia com o palivizumabe acarretava em uma redução as taxas de hospitalização por VSR de 86% ( $p = 0,002$ ) nos primeiros 6 meses de alta e 78% ( $p = 0,004$ ) dentro de 12 meses após a alta hospitalar.

Porém, um ensaio clínico randomizado e controlado por placebo de Alansari *et al.* (2019), prova o contrário quando o palivizumabe é utilizado após a infecção por VSR. Mostra que apenas há eficácia da profilaxia caso haja uma curta duração dos sintomas antes da apresentação em centros de emergência. Em receptores que foram ao centro médico com sintomas de menos ou igual a um dia, 16,7% do grupo de intervenção necessitou de reinternação durante 3 semanas após a alta em comparação com 5,9% dos receptores de placebo.

### *3.2. Taxas de admissão em Unidade Terapia Intensiva*

De acordo com os estudos avaliados nesta revisão sistemática, a administração de palivizumabe apresenta valores expressivos na redução de internações na Unidade de Terapia Intensiva (UTI).

Um estudo de Monteiro *et al.* (2014), mostrou que o uso do palivizumabe como profilaxia contra o VSR ocasionou na redução da taxa de internação em UTI de 57%. Outra pesquisa, um estudo observacional prospectivo com um grupo controle retrospectivo, comparou as internações em UTI pelo uso do palivizumabe entre o grupo controle e o grupo de intervenção dentro de 6 meses após a alta e dentro de 12 meses após a alta, resultando em reduções de 88,75% e de 98,5%, respectivamente. Mas relatou que não houve diferença significativa no tempo de internação (CHI *et al.*, 2014).

Outros estudos mostraram a comparação entre o grupo controle e o grupo de intervenção. Em um dos estudos, foi observada a internação de 4,8% dos pacientes do grupo que recebeu palivizumabe em comparação com 6,3% do grupo placebo (ALANSARI *et al.*, 2019).

Em outra pesquisa, um estudo de coorte prospectivo, foi verificado uma pequena diferença nas taxas de internação em UTI entre o grupo que fez uso de todas as doses de palivizumabe recomendadas pelo esquema proposto pelo Ministério da Saúde (18,2%) e o grupo em que houve pelo menos uma falha em alguma dose da profilaxia (18,8%) ( $p = 0,952$ ) (GONÇALVES *et al.*, 2017). Esses

resultados apontam para uma possível redução nas internações com o uso correto de palivizumabe, mas sem diferenças estatisticamente significativas.

### *3.3. Taxas de necessidade de ventilação mecânica*

A pesquisa de Batista *et al.* (2021), que comparou os grupos controle e de intervenção com uso de palivizumabe, mostrou que houve uma redução significativa nas taxas de necessidade de ventilação mecânica comparando os dois grupos em questão, em que o grupo de intervenção representou uma necessidade de apenas 2,89% dos pacientes e o grupo controle resultou em uma necessidade de 5%. Nesse mesmo estudo, foi também realizada uma comparação entre o tempo médio de ventilação mecânica entre os grupos supracitados, resultando em uma média de 6,3 dias para o grupo controle e uma média de 3 dias para o grupo de intervenção com palivizumabe ( $p = 0,12$ ).

Porém no estudo conduzido por Chi *et al.* (2014), os resultados mencionaram que não houve nenhuma diferença significativa na necessidade de suporte ventilatório entre o grupo em que foi administrado a profilaxia do palivizumabe e o grupo controle.

Uma pesquisa feita por Banerji *et al.* (2014), um estudo observacional prospectivo, concluiu que a necessidade do uso de ventilação mecânica pelo grupo que fez uso da profilaxia do palivizumabe foi associada à intubação prolongada e sepse bacteriana e fúngica secundária, entre outras complicações.

### *3.4. Taxas do nível sérico de palivizumabe e seus efeitos*

O palivizumabe, por ser uma imunoglobulina, confere apenas imunidade passiva, portanto, a proteção contra o VSR depende da concentração sérica dessa profilaxia. Assim, a dosagem e o intervalo entre as aplicações devem ser levados em conta, levando em consideração a meia-vida média desse anticorpo IgG (CHI *et al.*, 2014).

De acordo com a pesquisa de Forbes *et al.* (2014), um ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a cada aumento de 10  $\mu\text{g/mL}$  no nível de palivizumabe, as taxas de admissão em UTIP diminuem em 27% ( $p = 0,009$ ) e da duração da internação em UTIP diminuem 0,6 dias ( $p = 0,003$ ). Além disso, com o mesmo aumento do nível da profilaxia, é observado que as chances de necessidade de suporte ventilatório diminuem em 25% ( $p = 0,03$ ) e a duração da ventilação mecânica diminui em 0,4 dias ( $p = 0,007$ ).

### *3.5. Efeitos adversos relacionados à profilaxia*

Efeitos adversos do palivizumabe foram relatados em vários estudos. O estudo de coorte retrospectivo de Batista *et al.* (2021), registrou três casos de efeitos

adversos em crianças, incluindo apneia com cianose, febre baixa após a primeira dose e erupção cutânea. Em outro estudo, multicêntrico prospectivo e observacional em coorte, foram registrados eventos de dor no local após a injeção (0,65%), de dermatite (5%) e erupção cutânea (5%), mas não houve eventos adversos graves relacionados ao medicamento (CASTILLO *et al.*, 2017). Uma pesquisa adicional de Chi *et al.* (2014), um estudo observacional prospectivo com um grupo controle retrospectivo, mencionou que o palivizumabe foi bem tolerado, com efeitos adversos comuns incluindo febre, corrimento nasal, infecção no ouvido e erupção cutânea.

#### **4. Discussão**

Esta revisão sistemática incluiu 2 ensaios clínicos e 7 estudos observacionais sobre o palivizumabe como profilaxia para agravos na infecção por VSR em crianças com alto risco de doença grave por esse vírus. Não foram encontrados muitos estudos randomizados com placebo com a justificativa de não ser ético privar o tratamento de crianças com alta chance de agravo pelo VSR.

Por meio dos estudos selecionados, foram avaliados os aspectos de taxas de hospitalização pelo VSR e taxas de admissão em UTI, que se mostraram, em grande maioria, menores em pacientes que fazem uso da profilaxia em questão em comparação com pacientes do grupo controle (FORBES *et al.*, 2014; BANERJI *et al.*, 2014; BATISTA *et al.* 2021; LIMA; ARCHONDO; SILVA, 2020; CASTILLO *et al.*, 2017; MONTEIRO *et al.*, 2014; CHI *et al.*, 2014).

A necessidade de assistência ventilatória também foi analisada em vários estudos, que resultaram em diferentes conclusões, sendo uma delas a diminuição da taxa de ventilação mecânica com o uso do palivizumabe (BATISTA *et al.* 2021) e outra, a indiferença entre o uso e o não uso dessa profilaxia para avaliação de tal aspecto (CHI *et al.*, 2014).

Também foram obtidos, por meio da comparação entre os estudos, resultados sobre os eventos adversos relacionados à profilaxia, que se resumiram em efeitos de baixa gravidade, como dor no local, dermatite, erupção cutânea, febre, otite e corrimento nasal (CASTILLO *et al.*, 2017; CHI *et al.*, 2014).

Além disso, foi comprovado que maiores níveis séricos de palivizumabe resultaria em uma maior proteção contra o VSR, reduzindo as taxas de hospitalização, de internação em UTI e de necessidade de ventilação mecânica (FORBES *et al.*, 2014).

Assim, a efetividade da profilaxia com o palivizumabe, contra agravos na infecção por VSR em crianças de alto risco, é comprovada e sua aplicação apresenta boa tolerabilidade.

Porém, o alto custo do tratamento com palivizumabe é um fator que deve-se considerar (ALANSARI *et al.*, 2019). Logo, mais pesquisas avaliando o custo-benefício do palivizumabe são necessárias para medir se seu uso é vantajoso não somente biologicamente, mas também financeiramente.

### **5. Conclusão**

A profilaxia com palivizumabe em crianças com alta chance de agravo pela infecção por VSR é vantajosa, diminuindo as taxas de hospitalização, de internação em UTI e de necessidade de suporte ventilatório. As frequências e a gravidade dos eventos adversos são baixos, demonstrando um perfil de segurança satisfatório.

Portanto, os resultados dessa revisão sistemática suportam o benefício do uso de palivizumabe nas populações indicadas.

**Financiamento:** Esta pesquisa não recebeu financiamento de nenhuma agência externa.

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido:** Não se aplica.

**Conflitos de Interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesses.

### **Referências**

ALANSARI, K. et al. Monoclonal Antibody Treatment of RSV Bronchiolitis in Young Infants: A Randomized Trial. **Pediatrics**, v. 143, n. 3, p. e20182308, 2019.

BANERJI, A. et al. The real-life effectiveness of palivizumab for reducing hospital admissions for respiratory syncytial virus in infants residing in Nunavut. **Canadian respiratory journal**, v. 21, n. 3, p. 185–189, 2014.

BATISTA, J.A.L. et al. A post-incorporation study on the use of palivizumab in the Brazilian public health system. **Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo**, v. 63, 2021.

CASTILLO, L.M. et al. One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 93, p. 467-474, 2017.

CHI, H. et al. A novel six no consecutive monthly doses of palivizumab prophylaxis protocol for the prevention of respiratory syncytial virus infection in high-risk preterm infants in Taiwan. **PloS one**, v. 9, n. 6, p. e100981, 2014.

ELHALIK, M. et al. Palivizumab Prophylaxis among Infants at Increased Risk of Hospitalization due to Respiratory Syncytial Virus Infection in UAE: A Hospital-Based Study. **Canadian respiratory journal**, v. 2019, 2019.

FEROLLA, F.M. et al. Impacto clínico-epidemiológico del virus sincicial respiratorio e identificación de factores de riesgo de enfermedad grave en niños hospitalizados por infección respiratoria aguda. **Archivos argentinos de pediatría**, v. 117, n. 4, p. 216-223, 2019.



## *Revista de Acadêmicos e Egressos da Medicina*

FORBES, M.L. et al. Serum palivizumab level is associated with decreased severity of respiratory syncytial virus disease in high-risk infants. **Hum Vaccin Immunother**, v. 10, n. 10, p. 2789-2794, 2014.

GAREGNANI, L. et al. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, v. 2021, n. 11, p. 1-1, 16 nov. 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd013757.pub2>.

GONÇALVES, I.R. et al. Impact of the use of immunoglobulin palivizumab in the State of São Paulo: a cohort study. **Rev. latino-Am. Enfermagem**, v. 25, p. e2928, 2017.

KAMORI, A. et al. Effect of delayed palivizumab administration on respiratory syncytial virus infection-related hospitalisation: A retrospective, observational study. **Medicine**, v. 100, n. 47, 2021.

LIMA, M.J.B.; ARCHONDO, M.E.L.; SILVA, A.R. Imunoprofilaxia do vírus sincicial respiratório com palivizumabe em crianças em hospital da zona sul de São Paulo. **Rev. OFIL·ILAPHAR**, v. 30, n.1, 2020.

MONTEIRO, A.I.M.P. et al. Respiratory infections in children up to two years of age on prophylaxis with palivizumab. **Rev. paul. pediatra**, v. 32, n. 2, 2014.

VIGÚRIA, N. et al. Effectiveness of palivizumab in preventing respiratory syncytial virus infection in high-risk children. **Human vaccines & immunotherapeutics**, v. 17, n. 6, p. 1867–1872, 2021.