

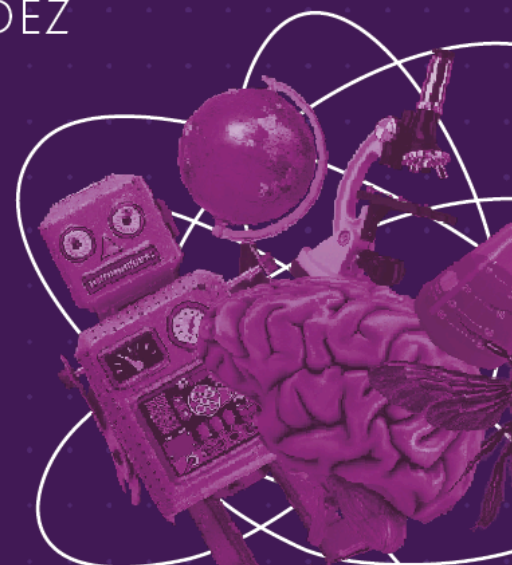
IMUNOPROFILAXIA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Professor orientador: Milton Rego de Paula Junior

Alunos: Erick Sousa Tavares e Glória Pinheiro Arruda
Linhares

PROGRAMA DE
INICIAÇÃO CIENTÍFICA
PIC/CEUB

RELATÓRIOS DE PESQUISA
VOLUME 10 Nº 1- JAN/DEZ
2024



**CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA**

**ERICK SOUSA TAVARES
GLÓRIA PINHEIRO ARRUDA LINHARES**

**IMUNOPROFILAXIA DO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO EM PACIENTES
PEDIÁTRICOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pesquisa e Extensão.
Orientação: Milton Rego de Paula Junior

**BRASÍLIA
2025**

DEDICATÓRIA

Dedicamos este trabalho a todos os lactentes e crianças que sofrem com as infecções respiratórias causadas pelo vírus sincicial respiratório, especialmente aos mais vulneráveis, e às mães que enfrentam, além do cuidado físico, os desafios emocionais e de saúde mental que essa condição impõe.

AGRADECIMENTOS

No início de nossos agradecimentos, expressamos gratidão às nossas famílias e amigos pelo apoio e motivação em todos os momentos.

Agradecemos ao nosso orientador, Professor Milton Rego de Paula Junior, por acreditar em nosso projeto, conduzir-nos com tamanha dedicação e compartilhar conosco uma valiosa parceria acadêmica.

Ao Centro Universitário de Brasília (CEUB) pelo suporte institucional e incentivo constante à produção científica de excelência.

Por fim, agradecemos à comunidade científica, cujas contribuições e descobertas serviram como base sólida para a construção desta pesquisa.

Epígrafe: “Vivendo, se aprende; mas o que se aprende, mais, é só a fazer outras maiores perguntas.”

(Guimarães Rosa)

RESUMO

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente etiológico das infecções do trato respiratório inferior (ITRI) em lactentes e crianças menores de 2 anos, representando aproximadamente 80% dos casos de bronquiolite e 60% dos casos de pneumonia nesta faixa etária. Como não há tratamento específico no combate ao VSR, a imunização passiva de lactentes com anticorpos monoclonais (mAbs) e a imunização ativa a partir da vacinação materna consistem em estratégias de imunoprofilaxia essenciais. Na década de 90, o Palivizumabe surgiu como o primeiro anticorpo monoclonal humanizado contra o VSR, destinado a crianças de alto risco. Em 2023, foi liberado o uso do Nirsevimabe, um anticorpo monoclonal recombinante de imunoglobulina humana G1 kappa, com tempo de meia-vida prolongado em relação ao Palivizumabe. Nos últimos anos, três vacinas (Novavax RSV F, GSK RSVPreF3 e Pfizer RSVpreF) com potencial de conferir proteção ao recém-nascido pela transferência transplacentária de anticorpos foram investigadas nos principais estudos científicos. Assim, o presente trabalho tem a finalidade de avaliar a eficácia e a segurança dos anticorpos monoclonais (Palivizumabe e Nirsevimabe) e da vacinação materna na imunoprofilaxia do VSR em pacientes pediátricos. No período de setembro de 2024 a julho de 2025, realizou-se uma revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados, nas bases de dados PubMed, EMBASE, Web of Science, Cochrane e LILACS. A estratégia de busca resultou em 4933 artigos e, após a aplicação dos critérios de elegibilidade, com o auxílio da plataforma Rayyan[®], 20 artigos foram selecionados. O risco de viés (RoB 2.0) foi baixo em 13 estudos e classificado como “alguma preocupação” em três, sem julgamentos de alto risco. Os resultados foram consistentes a favor do Nirsevimabe. Em prematuros tardios e lactentes a termo, iniciando a primeira temporada de VSR, observou-se a redução de 70,1% das ITRI com exigência de atendimento médico e de até 78,4% das hospitalizações. Em outro ensaio clínico com 8.058 participantes, a redução de hospitalizações atingiu 83,2% e de ITRI muito graves, 75,7%. Em comparação direta com o Palivizumabe em crianças de alto risco, o Nirsevimabe apresentou menores proporções de ITRI com assistência médica (0,6% vs. 1,0%) e de hospitalizações (0,3% vs. 0,6%), mantendo perfil de segurança semelhante. Os eventos adversos relacionados ao Nirsevimabe foram majoritariamente leves e comparáveis ao placebo ou ao Palivizumabe. Entre as vacinas maternas, a RSVpreF (Abrysvo) demonstrou eficácia de 70% na prevenção de ITRI graves nos primeiros seis meses de vida, com redução de hospitalizações de 69,7% aos 90 dias e de 55,3% aos 180 dias, além de segurança materno-infantil favorável. A RSVPreF3 (GSK) evidenciou eficácia contra ITRI e formas graves, porém esteve associada ao aumento de partos prematuros, justificando a descontinuação do seu desenvolvimento. A RSV F (Novavax) mostrou segurança e benefício em alguns desfechos, mas não alcançou um critério pré-especificado de eficácia. Portanto, as evidências elucidam o Nirsevimabe e a vacinação materna com RSVpreF como estratégias efetivas e seguras para reduzir ITRI por VSR, hospitalizações e necessidade de atendimentos médicos em lactentes.

Palavras-chave: anticorpos monoclonais; pediatria; vacina materna; vírus sincicial respiratório.

SUMÁRIO

1 Introdução	8
2 Fundamentação teórica	11
3 Método	18
4 Resultados e discussão	20
5 Considerações finais	39
REFERÊNCIAS	41

SUMÁRIO

1. Introdução	8
1.1. Contextualização da pesquisa	8
1.2. Objetivos	10
1.2.1. Objetivo geral	10
1.2.2. Objetivos específicos	10
2. Fundamentação teórica	11
2.1. Microbiologia do VSR	11
2.2. Patogênese do VSR	11
2.3. População pediátrica e suscetibilidade ao VSR	13
2.4. Resposta imune contra o VSR	14
2.5. Anticorpos monoclonais	15
2.6. Vacina materna	17
3. Método	18
3.1. Pergunta de pesquisa	18
3.2. Estratégia de busca	19
3.3. Seleção de artigos	19
3.4. Extração de dados	20
3.5. Avaliação da qualidade metodológica	20
4. Resultados e discussão	20
4.1. Estudos incluídos	21
4.2. Avaliação do risco de viés	22
4.3. Características dos estudos incluídos	23
4.4. Anticorpos monoclonais	30
4.5. Vacina materna	32
4.5.1. RSVpreF	32
4.5.2. RSVPreF3	36
4.5.3. RSV F	38
5. Considerações finais	39
REFERÊNCIAS	41

1 Introdução

1.1 Contextualização da pesquisa

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente etiológico das infecções do trato respiratório inferior (ITRI) em lactentes e crianças menores de 2 anos, correspondendo a aproximadamente 80% dos casos de bronquiolite e até 60% dos casos de pneumonia nesta faixa etária^{1,2}. Tal prevalência na população pediátrica pode ser justificada por uma série de fatores: imaturidade dos sistemas imunológico e respiratório em crianças no primeiro ano de vida, transitoriedade da proteção dos anticorpos placentários e do leite materno contra o VSR, inefetividade de anticorpos séricos neutralizantes adquiridos a partir de uma primeira infecção e vulnerabilidade de bebês prematuros, visto que a passagem de imunoglobulinas maternas é menos eficiente nos primeiros meses de gestação^{3,4}. Cabe elencar que esse vírus apresenta sazonalidade e dinâmica variáveis conforme região geográfica, características socioeconômicas e clima do território⁵.

Com base nisso, ressalta-se que o VSR é um vírus envelopado de RNA de fita simples, que apresenta 2 subtipos – VSR-A e VSR-B –, ambos causadores de infecções respiratórias, sem associação evidente entre o subtipo e a gravidade da doença, embora o subtipo A represente a maioria dos casos nos últimos anos⁵. Nesse sentido, as glicoproteínas virais G e F são responsáveis, respectivamente, pela adesão e fusão à superfície das células epiteliais do trato respiratório do hospedeiro, sendo a proteína F o principal alvo das estratégias de imunoprevenção, considerando que esta é altamente conservada entre as diferentes cepas do VSR^{3,6}.

Assim, após a entrada no organismo pela mucosa nasofaríngea e conjuntival, o vírus seguirá pela mucosa traqueobrônquica e bronquíolos, até atingir o epitélio alveolar. Os bronquíolos são os mais afetados, devido à capacidade do VSR de gerar uma bronquiolite necrosante, que oclui o lúmen bronquiolar com detritos de células epiteliais necrosadas, linfócitos e comprometimento do espaço intersticial³.

É relevante apontar que, no período de 2018 a 2024, 83.740 bebês prematuros foram internados no Brasil devido a complicações causadas pelo vírus, a exemplo de bronquiolite, bronquite e pneumonia¹. Além disso, estima-se que 1 a cada 5 crianças infectadas pelo VSR necessitará de acompanhamento ambulatorial e que 1 a cada 50 crianças exigirá hospitalização por complicações associadas ao vírus ainda no primeiro

ano de vida⁵. Não somente isso, mas a importância epidemiológica do VSR também pode ser corroborada pelo fato de que as ITRI associadas a esse patógeno são responsáveis por 2 a 3 milhões de hospitalizações e de 60.000 a 120.000 mortes em crianças menores de cinco anos, destacando-se a predominância desses dados em países de baixa e média renda, o que inclui o Brasil⁵.

Acresça-se, ainda, que determinados grupos pediátricos estão mais vulneráveis a desenvolverem quadros graves de ITRI causados pelo VSR, especialmente lactentes menores de 6 meses, em particular aqueles com antecedentes de prematuridade, cardiopatia congênita e doença pulmonar crônica da prematuridade. Contudo, apesar da relevância desses fatores de risco associados à maior gravidade das infecções, convém destacar que 70 a 80% das hospitalizações e das mortes associadas ao VSR ocorrem em lactentes nascidos a termo, previamente saudáveis^{2,5}. À luz desse cenário desafiador, haja vista que ainda não há drogas antivirais específicas no tratamento das infecções pelo VSR, constatou-se a importância do desenvolvimento de estratégias profiláticas, notadamente a imunoprofilaxia passiva, com anticorpos monoclonais, e ativa, a partir da vacinação materna².

No cenário nacional, a principal profilaxia contra o VSR, até 2023, baseava-se no Palivizumabe, anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, sendo indicado no Sistema Único de Saúde (SUS) para bebês prematuros extremos – com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas – e crianças de até 2 anos de idade com doença pulmonar crônica ou cardiopatia congênita grave^{1,5}. Tal anticorpo monoclonal, apesar de ser uma estratégia considerada efetiva, possui uma baixa adesão como um dos principais desafios, devido à necessidade de administrações mensais durante a sazonalidade do VSR, além de apresentar um alto custo⁷. Em outubro de 2023, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) permitiu no Brasil o uso do Nirsevimabe, cujo nome comercial é Beyfortus, um anticorpo monoclonal recombinante de imunoglobulina humana G1 kappa. Este apresenta meia-vida prolongada em relação ao Palivizumabe, exigindo somente 1 dose por temporada de VSR, recomendado para recém-nascidos e lactentes iniciando ou durante sua primeira temporada de VSR ou crianças de até 2 anos de idade que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR^{5,7}. Em abril de 2024, a Anvisa autorizou a vacina do VSR A e B (recombinante), de nome comercial Abrysvo, como imunização ativa em gestantes – durante o segundo ou

terceiro trimestre de gestação – para prevenção de ITRI em lactentes de até 6 meses de idade^{8,9}. Em fevereiro de 2025, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) autorizou a incorporação do Nirsevimabe e da vacina materna do VSR A e B (recombinante) no SUS, o que representou avanço importante na equidade do acesso às estratégias de imunoprofilaxia contra o VSR no Brasil¹. Cabe elucidar que o Nirsevimabe no sistema público de saúde brasileiro será fornecido somente para bebês prematuros e/ou portadores de comorbidades, enquanto a vacina será fornecida para todas as gestantes com 24 a 36 semanas de gestação. Entretanto, a expectativa é que a disponibilização pública dessas formas de prevenção ocorra somente na temporada do VSR no ano de 2026¹⁰.

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo geral

O presente trabalho tem como objetivo geral revisar e elucidar a imunoprofilaxia contra o vírus sincicial respiratório (VSR) com anticorpos monoclonais (Palivizumabe e Nirsevimabe) e vacinação materna, avaliando a eficácia em relação à redução da incidência de infecções no trato respiratório inferior (ITRI) e da hospitalização em lactentes e crianças menores de 2 anos.

1.2.2 Objetivos específicos

Os objetivos específicos consistem em:

1. Avaliar a eficácia e a segurança dos anticorpos monoclonais Palivizumabe e Nirsevimabe na prevenção de ITRI associadas ao VSR em lactentes e crianças menores de 2 anos.
2. Avaliar a imunogenicidade e a segurança da vacinação materna na prevenção de ITRI por VSR em lactentes.
3. Compreender o mecanismo de ação dos anticorpos monoclonais Palivizumabe e Nirsevimabe e seus possíveis efeitos adversos.
4. Compreender o mecanismo de ação da vacina materna e seus possíveis efeitos adversos.

2 Fundamentação teórica

2.1 Microbiologia do VSR

O vírus sincicial respiratório (VSR), pertencente à família *pneumoviridae*, é um vírus de ácido ribonucleico (RNA) de fita simples de sentido negativo, envolto por um nucleocapsídeo e por uma bicamada lipídica derivada da membrana plasmática do hospedeiro^{3,6,11}. O genoma viral apresenta 10 genes, que codificam 11 proteínas estruturais e não estruturais. As não estruturais são representadas pelas proteínas NS1 e NS2, as quais são as primeiras a serem transcritas no processo infeccioso, geram imunossupressão no hospedeiro e colaboram no surgimento de infecções bacterianas secundárias à infecção pelo VSR^{3,11}. No tocante às proteínas estruturais, destacam-se as glicoproteínas G e F, que medeiam, respectivamente, a adesão e a fusão à superfície das células epiteliais do trato respiratório do hospedeiro. Após a ocorrência de tais eventos, o nucleocapsídeo viral é liberado no citoplasma da célula hospedeira^{6,11}.

Ressalta-se que a proteína F apresenta 2 formas: uma conformação pré-fusão, estável, prévia à ligação do vírus à célula hospedeira, e uma conformação pós-fusão, altamente estável⁴. Nessa perspectiva, seis epítomos antigênicos principais são encontrados na superfície da proteína F, sendo \emptyset , III e V expostos durante a conformação pré-fusão, enquanto I, II e IV são encontrados nas conformações pré e pós-fusão. Com base nisso, a proteína F tem sido o principal alvo terapêutico na imunoprofilaxia do VSR, haja vista a alta quantidade de epítomos superficiais expostos e sua alta conservação genética entre os diferentes sorotipos virais^{4,12}. Em contrapartida, a proteína G atua como um antígeno de neutralização menos eficiente em comparação à proteína F e apresenta uma sequência de aminoácidos menos conservada geneticamente^{4,12}.

2.2 Patogênese do VSR

A transmissão do VSR ocorre por meio da disseminação de gotículas respiratórias e do contato com secreções nasais e faríngeas de pacientes infectados, além da possibilidade do contágio por aerossóis e superfícies, uma vez que o vírus é capaz de sobreviver por horas fora do hospedeiro^{4,11,13}. O período de incubação, desde a infecção viral até o início dos sintomas, varia de 2 a 8 dias. Em relação ao período de transmissibilidade, este inicia 48 horas antes do início dos sintomas e se estende até a

melhora clínica. Entretanto, em lactentes e crianças menores, tal período de transmissão viral pode se estender por um tempo mais prolongado^{2,13}. Isso pode ser explicado devido à correlação entre disseminação e excreção viral, o que significa que os indivíduos infectados permanecerão contagiosos enquanto o vírus permanecer no organismo. Nesse sentido, bebês costumam levar de 14 a 21 dias para a eliminação do vírus, justificando o maior período de transmissibilidade nesta faixa etária¹³.

A inoculação do vírus ocorre pelas mucosas nasofaríngea e conjuntivais, onde o vírus infecta células epiteliais das vias aéreas do trato respiratório superior^{2,4,13}. Quando a infecção pelo VSR inicia, as células epiteliais respiratórias sofrem deterioração grave. Caso o dano se restrinja ao trato respiratório superior, os sintomas são similares a uma Infecção de Vias Aéreas Superiores (IVAS). Contudo, de forma frequente o VSR se espalha para o trato respiratório inferior de indivíduos não infectados previamente, especialmente bebês e imunocomprometidos, sendo as células ciliadas do epitélio brônquico e os pneumócitos tipo I no alvéolo pulmonar os principais alvos da infecção pelo VSR¹³. O acometimento das vias aéreas menores é fator crítico para a gravidade das ITRI associadas ao VSR, devido à bronquiolite necrosante, à ulceração e à hiperplasia epitelial nos bronquíolos - local de maior replicação viral - induzidas pelo vírus. Além disso, a formação de sincícios nos tecidos infectados - células epiteliais multinucleadas com corpos de inclusão eosinofílicos intracitoplasmáticos - e a necrose alveolar também podem ser desencadeadas³.

Ademais, a partir da infecção do trato respiratório pelo VSR, há um aumento da permeabilidade capilar em bronquíolos, alvéolos e áreas intersticiais, resultando no extravasamento de proteínas plasmáticas. Assim, um edema intersticial generalizado é estimulado, o que prejudica a função do surfactante pulmonar, responsável pela redução da tensão superficial e, por conseguinte, pela prevenção do colapso dos alvéolos durante a expiração. Nesse contexto, como a função do surfactante pulmonar foi prejudicada, o indivíduo apresentará desconforto respiratório. Não somente isso, mas o local inflamatório também estimula a liberação de quimiocinas, as quais atraem células imunológicas pró-inflamatórias, como neutrófilos e células NK. O vírus, ainda, é responsável por causar um movimento mucociliar disfuncional, aumento da produção e diminuição da depuração de secreções e oclusão da luz bronquiolar por secreções e detritos celulares. Adicionalmente, os leucotrienos C4 e D4 são mediadores

inflamatórios liberados na infecção grave pelo VSR, sendo broncoconstritores importantes, o que potencializa o estreitamento dos bronquíolos^{3,13}.

Sob essa perspectiva, o quadro clínico das ITRI associadas ao VSR podem variar desde assintomáticos até comprometimento grave, com risco de óbito. Em lactentes infectados pelo VSR, a forma clínica mais comum é a bronquiolite, embora pneumonia e laringite também possam ocorrer¹³. Por definição, bronquiolite é o termo utilizado para se referir ao primeiro episódio de sibilância em lactentes menores de 1 ano de idade². O quadro clínico típico em lactentes com bronquiolite é caracterizado por pródromos de congestão nasal, tosse e coriza, com duração de até 3 dias. Em sequência, há surgimento de febre baixa, sibilância, crepitações à ausculta respiratória, taquipneia e sinais de esforço respiratório visível, como batimento de asa de nariz e retrações subcostais e intercostais^{2,3,13}. Lactentes muito pequenos, menores de 6 meses, costumam apresentar episódios de apneia, letargia e má alimentação como principais manifestações clínicas, o que pode desencadear, respectivamente, hipoxemia grave, desidratação e desnutrição^{2,13}. Em infecções mais graves pelo VSR em lactentes, comumente os achados radiológicos são infiltrado intersticial, hiperinsuflação e atelectasia^{2,3,13}.

2.3 População pediátrica e suscetibilidade ao VSR

A idade cronológica representa o principal fator de risco associado às infecções causadas pelo VSR. Isso pode ser justificado pelo fato de que a população pediátrica apresenta diâmetro das vias aéreas reduzido, menor reserva respiratória e capacidade respiratória prejudicada e, conseqüentemente, a obstrução das vias aéreas menores em lactentes terá uma repercussão clínica mais significativa em comparação a outras faixas etárias. Do mesmo modo, as imunoglobulinas maternas não são capazes de assegurar uma proteção adequada para os bebês durante o primeiro ano de vida. Logo, verifica-se que 80% das infecções do trato respiratório inferior em crianças menores de 1 ano de idade são causadas pelo VSR^{2,13,14}.

É importante salientar também que a maioria das crianças é infectada no primeiro ano de vida e, virtualmente, todas as crianças serão expostas até o final do segundo ano de vida ao VSR. Nessa perspectiva, o acometimento das vias aéreas inferiores e a ocorrência de formas mais graves das infecções predominam na

primoinfecção, a despeito de reinfecções ocorrerem ao longo de toda a vida desses lactentes⁵.

Vale acrescentar, ainda, que há uma predominância das hospitalizações nos primeiros 6 meses de idade, especialmente entre 1 e 3 meses de vida, período no qual os anticorpos adquiridos de forma passiva durante a gestação pelo bebê começam a reduzir progressivamente. Como os anticorpos neutralizantes transplacentários são passados principalmente durante o terceiro trimestre de gestação, lactentes prematuros recebem uma quantidade insuficiente de anticorpos intrauterinos, além de apresentarem um sistema imune imaturo em comparação a lactentes nascidos a termo, elucidando a prematuridade como um fator de risco importante nas infecções associadas ao VSR^{2,5,13}. Destacam-se a doença pulmonar crônica da prematuridade e a doença cardíaca congênita como condições que também predispõem maiores taxas de hospitalizações e infecções mais graves pelo VSR².

2.4 Resposta imune contra o VSR

A resposta imune condicionada pelo VSR no hospedeiro se baseia inicialmente em uma resposta imune inata e, posteriormente, uma imunidade específica. No âmbito da resposta imune adaptativa, destaca-se o papel essencial da imunidade celular, cujos braços efetores são as células T CD4+ e T CD8+. Enquanto estas apresentam mecanismo de citotoxicidade específica, gerando a morte de células epiteliais respiratórias infectadas pelo VSR, aquelas são responsáveis por estimular a produção de IFN- γ , modulador de respostas inflamatórias e de dano tecidual, e por induzir a produção de anticorpos por linfócitos B^{3,4}. Todavia, tais anticorpos, que pertencem à imunidade humoral da resposta imune adaptativa e agem contra antígenos expressos na proteína F em sua conformação pré-fusão, não são considerados efetivos e exigem múltiplas infecções para se tornarem protetores contra quadros graves das infecções pelo VSR³.

Diante da importância da resposta imune celular mediada pelos linfócitos T na eliminação do VSR, convém destacar que lactentes durante a primoinfecção aparentemente não desenvolvem resposta imune adaptativa T citotóxica, essencial para o controle efetivo da infecção e para a eliminação viral, o que aumenta a suscetibilidade desta faixa etária a infecções associadas ao VSR potencialmente

graves^{2,5}. Além disso, os anticorpos maternos adquiridos pelos lactentes por meio da transferência transplacentária e do leite materno, embora consigam fornecer certa proteção contra o VSR na primeira infância, são considerados transitórios⁴.

Em contrapartida à defesa imunológica do hospedeiro, o VSR apresenta diversos mecanismos de evasão: proteínas NS1 e NS2 promovem o bloqueio da produção e da sinalização de interferon tipo I (IFN-I); prejuízo à sinalização do receptor do tipo Toll (TLR) encontrado em macrófagos, a partir da ligação da proteína F ao TLR 4; ligação da proteína G ao receptor CX3CR1, presente em células imunológicas, prejudicando a quimiotaxia das células de defesa para os locais de inflamação; ligação da proteína G a anticorpos neutralizantes, desviando-os da proteína F, responsável pela penetração do vírus na célula hospedeira; hiperexpressão de moléculas inibitórias em células epiteliais infectadas, como PD-L1, que diminuem a ativação das células T; estímulo à diferenciação de linfócitos T em Th2, os quais aumentam a resposta inflamatória, em substituição ao Th1, que representaria uma resposta imune efetiva contra o vírus^{3,4,13}.

2.5 Anticorpos monoclonais

Diante do exposto, a imunização passiva de lactentes com anticorpos monoclonais (mAbs) se tornou uma estratégia profilática essencial na redução das hospitalizações e dos riscos à saúde associados às infecções pelo VSR. Isso também é corroborado pelo fato de que o tratamento contra o vírus se limita a sintomáticos, pois não há drogas antivirais específicas e efetivas em seu combate^{2,7}.

Na década de 90, o Palivizumabe surgiu como o primeiro anticorpo monoclonal humanizado contra o VSR, quando constatou-se a relação entre altos títulos séricos de anticorpos monoclonais neutralizantes e redução da gravidade das infecções. Tal anticorpo monoclonal IgG1 humanizado é direcionado ao epítipo II da proteína F do vírus sincicial respiratório, o que neutraliza e inibe a fusão da membrana viral à membrana da célula hospedeira^{3,4,6}. Nesse contexto, o Palivizumabe é voltado para a prevenção de ITRI associadas ao VSR em crianças de alto risco, cuja indicação específica no SUS inclui: crianças menores de 1 ano de idade que nasceram prematuras com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas e crianças com até 2 anos de idade com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão

hemodinâmica. A administração desse anticorpo se baseia em 5 aplicações mensais consecutivas por via intramuscular, durante o período sazonal do vírus, variável conforme cada região geográfica. Ressalta-se que o Palivizumabe é considerado um anticorpo monoclonal efetivo e seguro, e que seu uso em lactentes está associado a menores taxas de hospitalizações, menor necessidade de uso de oxigênio e menores taxas de admissão em UTI^{2,15,16}. Entre as desvantagens da utilização do Palivizumabe, destacam-se o alto custo e o tempo de meia-vida curto, de 19 a 27 dias, exigindo administrações mensais nos períodos de maior circulação do VSR, o que prejudica a adesão à profilaxia. Conseqüentemente, a sua aplicabilidade é limitada e apenas uma pequena proporção de bebês consegue se beneficiar dessa intervenção^{3,7}.

Com base nas limitações do Palivizumabe, o desenvolvimento de anticorpos monoclonais de ação prolongada e dose única foi estimulado no âmbito científico, o que resultou no surgimento do Motavizumabe. Tal anticorpo é um produto de segunda geração derivado do Palivizumabe, o qual demonstrou um potencial neutralizante maior, sendo mais efetivo na prevenção de infecções causadas pelo VSR, principalmente em lactentes de alto risco^{3,4,17}. Contudo, o Motavizumabe não foi liberado pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos devido ao aumento da ocorrência de reações de hipersensibilidade cutânea atreladas ao seu uso nos ensaios clínicos, o que interrompeu o desenvolvimento desse anticorpo^{4,17}. Além disso, foi produzido o Suptavumabe, anticorpo monoclonal de ação prolongada, cujo mecanismo de ação consiste em se ligar ao epítopo IV da proteína F em sua conformação pré-fusão. Entretanto, ele não demonstrou proteção contra hospitalizações associadas ao VSR, haja vista que surgiu uma nova cepa genética do VSR-B com mutações no local do epítopo alvo, o que levou à descontinuação de seus ensaios clínicos⁴.

Em 2023, a FDA aprovou o uso do Nirsevimabe, anticorpo monoclonal humano recombinante de imunoglobulina G1 kappa, cujo alvo é o epítopo altamente conservado \emptyset , encontrado na conformação pré-fusão da proteína F do VSR^{2,3,17}. Convém pontuar que diversos estudos científicos têm demonstrado continuamente a eficácia e a segurança do Nirsevimabe^{2-4,7,18}. A título de ilustração, Domachowske JB et al., 2018, pertencente à fase 1b/2a, foi o primeiro ensaio clínico infantil que avaliou e comprovou a segurança e a eficácia do Nirsevimabe quando administrado em bebês prematuros

saudáveis em dose única¹⁸. Destaca-se também o potencial neutralizante 50 vezes maior desse anticorpo monoclonal em comparação ao Palivizumabe, tendo em vista que ele foi produzido a partir da mutação YTE na região Fc. Essa mutação aumentou a afinidade da imunoglobulina ao receptor Fc e prolongou o tempo de meia-vida do Nirsevimabe para uma média de 85 a 117 dias, aproximadamente 3 vezes maior que o do Palivizumabe^{3,4,6,19}. Assim, a administração do Nirsevimabe requer apenas uma dose por temporada de VSR, o que representa uma vantagem significativa dessa intervenção².

No Brasil, a indicação do Nirsevimabe é destinada para recém-nascidos e lactentes entrando ou durante sua primeira temporada de VSR ou crianças de até 24 meses de idade que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR até a sua segunda temporada de circulação viral, como crianças imunocomprometidas, com Síndrome de Down, doença pulmonar crônica da prematuridade, cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa, entre outras patologias^{2,7}. Caso a criança tenha nascido durante ou pouco antes da temporada do VSR, deve receber o medicamento cerca de 1 semana após o nascimento, ambulatorialmente ou durante a hospitalização⁷.

2.6 Vacina materna

A fim de proteger recém-nascidos e lactentes contra quadros graves de infecções respiratórias do trato inferior causadas pelo VSR, a imunização ativa por meio da vacinação materna se tornou uma estratégia profilática bem estabelecida contra esse vírus³. Nos últimos anos, 3 vacinas com diferentes tecnologias foram investigadas nos principais estudos clínicos: Novavax RSV F (ResVax); GSK RSVPreF3; Pfizer RSVpreF (Abrysvo)⁹.

A vacina materna RSV F foi desenvolvida pela Novavax, baseada em uma tecnologia de nanopartículas que codifica a proteína F do VSR. Contudo, apesar de ter fornecido proteção contra doença grave por VSR para os bebês, essa vacina não atingiu o critério mínimo de eficácia de 60% em relação ao desfecho de infecções do trato respiratório inferior clinicamente significativas^{4,9,12}. A segunda tecnologia é a vacina RSVPreF3, direcionada à proteína F do VSR e produzida pela GlaxoSmithKline (GSK), a

qual teve seu ensaio clínico interrompido em virtude de ter sido associada a maior risco de partos prematuros^{4,9}.

A terceira tecnologia consistiu na vacina do VSR A e B (RSVPreF), de nome comercial Abrysvo, desenvolvida pela Pfizer com o intuito de induzir imunidade específica contra a proteína F do VSR em sua conformação pré-fusão^{9,12,20}. Tal imunização ativa apresentou resultados positivos nos ensaios clínicos, levando à autorização de sua comercialização pela FDA em 2023 e, posteriormente, à aprovação pela Anvisa no Brasil em abril de 2024^{9,12,20,21}. Essa forma de imunoprofilaxia é indicada em dose única para gestantes entre 32 e 36 semanas, com o objetivo de prevenir infecções do trato respiratório inferior causadas pelo VSR em crianças desde o nascimento até 6 meses de idade, assim como as possíveis complicações para quadros graves^{9,12,20}. Convém destacar que, no Brasil, em bula, a vacina está aprovada para gestantes entre 24 a 36 semanas, porém, a recomendação inicial do Programa Nacional de Imunizações (PNI) reduz a idade gestacional para 32 a 36 semanas por questões de segurança, como risco de parto prematuro⁹.

3 Método

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, realizada entre setembro de 2024 e julho de 2025, com a finalidade de sintetizar os resultados de ensaios clínicos randomizados que avaliaram estratégias de imunoprofilaxia contra o vírus sincicial respiratório (VSR) em pacientes pediátricos. A revisão foi conduzida de forma imparcial, abrangente e rigorosa, em conformidade com os critérios estabelecidos pela diretriz PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), garantindo transparência e reprodutibilidade²². A elaboração deste trabalho seguiu as seguintes etapas metodológicas: formulação da pergunta de pesquisa, definição da estratégia de busca, seleção dos estudos, extração de dados, avaliação da qualidade metodológica e síntese dos resultados obtidos.

3.1 Pergunta de pesquisa

A pergunta norteadora desta revisão sistemática foi: "Qual a eficácia e a segurança dos anticorpos monoclonais (Palivizumabe e Nirsevimabe) e da vacinação materna na prevenção de infecção por VSR em lactentes e crianças menores de 2

anos?". Tal pergunta foi elaborada com base na estratégia PICO (acrônimo para *Patient, Intervention, Comparison and Outcome*).

População (P): Lactentes e crianças menores de 2 anos;

Intervenção (I): Imunoprofilaxia com Palivizumabe, Nirsevimabe ou vacina materna;

Comparação (C): Pacientes que não receberam imunoprofilaxia ou receberam placebo;

Desfecho (O): Incidência de infecções respiratórias e de hospitalizações, avaliação da imunogenicidade e da segurança.

3.2 Estratégia de busca

A busca dos artigos foi realizada nas bases de dados PubMed, Elsevier, Web of Science, Cochrane Library e Lilacs, utilizando os termos registrados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e no MeSH (*Medical Subject Headings*), “Nirsevimab”, “Palivizumab”, “Monoclonal Antibodies”, “Immunization”, “Vaccination”, “RSV”, “Human Respiratory Syncytial Virus”, “Respiratory Syncytial Virus Infection”, “Infants” e “Pediatrics”, combinados por operadores booleanos “AND” e “OR”.

Nesse sentido, a estratégia de busca utilizada foi a seguinte: *(Nirsevimab OR Palivizumab OR Monoclonal Antibodies OR RSVpreF OR Immunization OR Vaccination) AND (RSV OR Human Respiratory Syncytial Virus OR Respiratory Syncytial Virus Infection) AND (Infants OR Pediatrics)*.

3.3 Seleção de artigos

A seleção dos estudos identificados nas bases de dados foi realizada com o auxílio da plataforma Rayyan® (rayyan.qcri.org), que possibilitou a identificação de duplicatas e a triagem em um sistema duplo-cego. Inicialmente, os títulos e resumos foram analisados de forma independente por dois pesquisadores. Em seguida, os estudos potencialmente elegíveis foram submetidos à leitura na íntegra, com base nos critérios de elegibilidade previamente definidos a partir da estratégia PICO.

Os critérios de inclusão adotados nesta revisão sistemática foram: estudos alinhados com a estratégia PICO, estudos primários do tipo ensaio clínico randomizado, publicados entre 2019 e fevereiro de 2025, nos idiomas português, inglês ou espanhol. Os critérios de exclusão foram: ensaios clínicos não randomizados, estudos

observacionais ou em animais, dissertações, teses, relatos de caso e revisões de literatura, estudos que não atendiam à pergunta de pesquisa delimitada, publicados fora do período estabelecido ou redigidos em idiomas distintos dos mencionados nos critérios de inclusão.

3.4 Extração de dados

Os dados dos estudos selecionados foram extraídos por dois pesquisadores e dispostos em uma tabela com as seguintes variáveis: referência do estudo, título, ano de publicação, objetivos do estudo, tipo de delineamento, tamanho da amostra e população, intervenção, resultados e desfechos clínicos.

3.5 Avaliação da qualidade metodológica

A avaliação do risco de viés dos estudos incluídos foi realizada por meio da ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0), que considera cinco domínios: viés decorrente do processo de randomização, viés devido a desvios das intervenções planejadas, viés devido à ausência de dados dos desfechos, viés na mensuração do desfecho e viés na seleção do resultado relatado²³.

Os estudos foram avaliados de forma independente por dois pesquisadores, utilizando as perguntas sinalizadoras presentes em cada domínio, com respostas padronizadas: “Sim”, “Provavelmente sim”, “Provavelmente não”, “Não”, “Sem informação” ou “Não aplicável”. Com base nas respostas, cada domínio foi classificado como baixo risco de viés, alguma preocupação ou alto risco de viés. As discrepâncias entre os avaliadores foram resolvidas por consenso, quando necessário. A classificação final de risco de viés de cada estudo foi atribuída de acordo com as diretrizes da ferramenta²⁴.

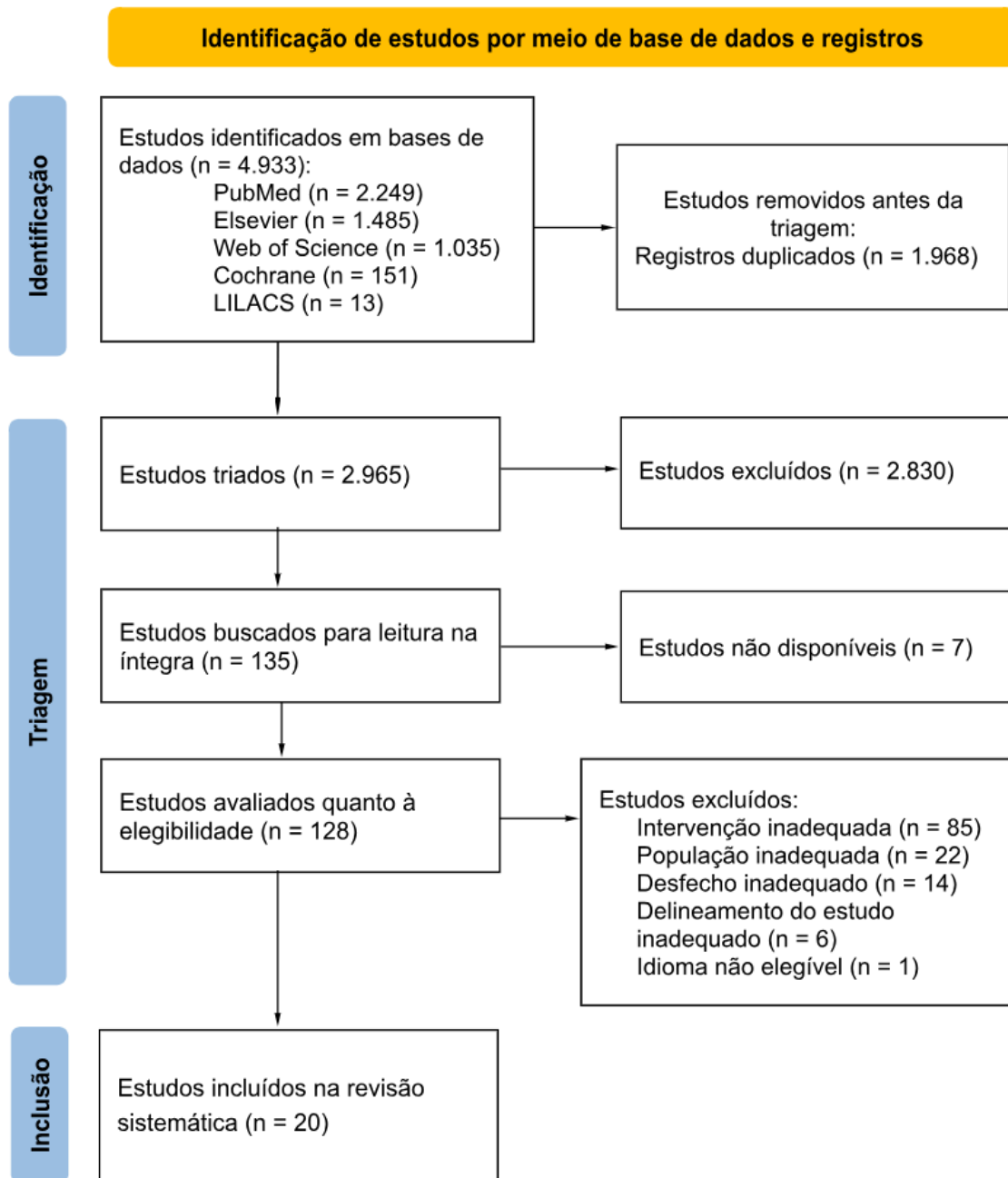
4 Resultados e discussão

4.1 Estudos incluídos

A estratégia de busca resultou em um total de 4.933 registros, distribuídos da seguinte forma: 2.249 da PubMed, 1.485 da EMBASE (Elsevier), 1.035 da Web of Science, 151 da Cochrane Library e 13 da LILACS. Após a importação para a plataforma Rayyan®, foram identificadas e excluídas 1.968 duplicatas. Os 2.965 registros restantes foram analisados pelos pesquisadores conforme os critérios de elegibilidade

previamente estabelecidos. Destes, 2.830 foram excluídos com base em título e resumo, resultando em 135 artigos selecionados para a leitura na íntegra. Ao final do processo, 20 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos para compor esta revisão sistemática. O processo de seleção dos estudos está ilustrado na Figura 1.

Figura 1: Fluxograma PRISMA 2020.



Adaptado de: Page MJ et al., 2021.

4.2 Avaliação do risco de viés

Convém ressaltar que os 20 artigos selecionados correspondem a 16 ensaios clínicos registrados no *ClinicalTrials*. A discrepância entre o número de publicações e o número de estudos decorre do fato de que alguns ensaios originaram mais de uma publicação, seja para apresentar análises complementares ou resultados adicionais. Para fins de avaliação do risco de viés, da síntese e da análise comparativa das características dos estudos, cada ensaio clínico foi considerado como uma única unidade de análise.

Dos 16 ensaios clínicos randomizados selecionados, 13 apresentaram baixo risco de viés nos domínios avaliados pela ferramenta Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0)²³. Concernente aos estudos avaliados como “alguma preocupação” em relação ao risco de viés, a pesquisa clínica NCT05437510 (Drysdale SB et al., 2023) demonstrou perdas relevantes decorrentes de nascimentos não vivos e de seguimento, sem informações suficientes que permitissem avaliar com clareza o impacto ou a distribuição dessas perdas entre os grupos. Tal classificação também foi atribuída aos estudos NCT04071158 (Peterson JT et al., 2022) e NCT02956837 (Schwarz TF et al., 2019), haja vista que a análise de desfecho não foi conduzida adequadamente a partir da população *intention-to-treat*, de modo que a exclusão de participantes após a randomização pode representar risco de viés.

Cabe reforçar que nenhum estudo incluído foi classificado como de alto risco de viés. Essa classificação reforça a qualidade metodológica dos estudos selecionados para esta revisão sistemática. Dessa forma, os julgamentos do risco de viés de cada estudo foram sintetizados abaixo na Figura 2, gerada a partir da ferramenta *Robvis*, com codificação visual por cores, sendo verde, amarelo e vermelho referente, respectivamente, ao baixo risco de viés, à alguma preocupação e ao alto risco de viés²⁵.

Figura 2: Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
NCT02878330	+	+	+	+	+	+
NCT05437510	+	+	+	+	+	+
NCT03979313	+	+	+	+	+	+
NCT03959488	+	+	+	+	+	+
NCT03529773	+	+	+	+	+	+
NCT04071158	+	-	+	+	+	-
NCT04032093	+	+	+	+	+	+
NCT05096208	+	+	+	+	+	+
NCT04424316	+	+	+	+	+	+
NCT02956837	+	-	+	+	+	-
NCT03674177	+	+	+	+	+	+
NCT04126213	+	+	+	+	+	+
NCT04138056	+	+	+	+	+	+
NCT04605159	+	+	+	+	+	+
NCT02247726	-	+	+	+	+	-
NCT02624947	+	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
- Some concerns
+ Low

Elaborada com a ferramenta *Robvis*: McGuinness LA et al., 2021.

4.3 Características dos estudos incluídos

Foram incluídos 20 artigos, dos quais quatro abordaram o uso do anticorpo monoclonal Nirsevimabe²⁶⁻²⁹, incluindo um que realizou comparação direta com o Palivizumabe²⁹, oito estudos avaliaram a estratégia de vacinação materna a partir do imunobiológico Pfizer RSVpreF/Abrysvo³⁰⁻³⁷, cinco em relação à GlaxoSmithKline RSVPreF3³⁸⁻⁴² e 3 referentes à Novavax RSV F/ResVax⁴³⁻⁴⁵.

É pertinente salientar que tais ensaios clínicos abrangeram participantes de diferentes países e continentes, conduzidos predominantemente em caráter multicêntrico internacional (n = 12; 75,0%), enquanto quatro estudos (25,0%) foram realizados em caráter multicêntrico nacional nos EUA. Entre os países mais

representados nos ensaios clínicos incluídos nesta revisão, destacam-se os Estados Unidos (n = 14), Nova Zelândia (n = 8), África do Sul (n = 8), França (n = 7) e Finlândia (n = 7), refletindo a ampla representatividade geográfica dos estudos. Quanto ao desenho, todos os ensaios clínicos foram conduzidos de forma randomizada, com modelo duplo-cego (n = 10; 62,5%), observador-cego (n = 5; 31,3%) e desenho aberto (n = 1; 6,3%). Em relação à fase de desenvolvimento clínico, a maior parte correspondeu a estudos de fase 3 (n = 6; 37,5%), seguidos por estudos de fase 1/2 ou fase 2 (n = 6; 37,5%), fase 2b (n = 3; 18,8%) e fase 3b (n = 1; 6,3%). O grupo controle utilizado variou entre placebo (n = 14; 87,5%), comparador ativo (n = 1; 6,3%) e cuidado-padrão (n = 1; 6,3%).

As informações referentes a cada estudo avaliado estão dispostas na Tabela 1.

Tabela 1: Características dos estudos incluídos.

Autor, título e ano de publicação	Metodologia	Objetivos	População	Intervenção	Resultados
Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. 2020. NCT02878330	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (23 países), fase 2b, duplo-cego e controlado por placebo.	Avaliar a eficácia e segurança de Niservimabe na prevenção de ITRI associada ao VSR.	1.453 lactentes saudáveis prematuros, com até 12 meses de idade, nascidos com idade gestacional entre 29 e 35 semanas.	Nirsevimabe em dose única de 50 mg por via intramuscular (n = 969) ou placebo (n = 484) antes da primeira temporada de VSR.	Redução da incidência de ITRI associada ao VSR em 70,1% (IC 95%: 52,3–81,2; $p < 0,001$) e das hospitalizações em 78,4% (IC 95%: 51,9–90,3; $p < 0,001$), quando comparado ao placebo.
Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. 2023. NCT05437510	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (3 países), fase 3b e aberto.	Avaliar a eficácia e segurança do Niservimabe na prevenção de hospitalizações por ITRI associada ao VSR.	8.058 lactentes saudáveis, com até 12 meses de idade, nascidos com idade gestacional maior ou igual a 29 semanas, sendo predominantemente nascidos a termo (85,2%).	Nirsevimabe em dose única de 50 mg (<5 kg de peso corporal) ou 100 mg (≥5 kg) por via intramuscular (n = 4.037) ou cuidado padrão (n = 4.021) antes ou durante a temporada de VSR.	Redução das hospitalizações em 83,2% (IC 95%: 67,8–92,0; $p < 0,001$) e da incidência de formas graves de ITRI em 75,7% (IC 95%: 32,8 a 92,9; $p = 0,004$).
Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. 2022. NCT03979313	Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (31 países), fase 3, duplo-cego e controlado por placebo.	Avaliar a eficácia e segurança do Niservimabe na prevenção de ITRI associada ao VSR.	1.490 lactentes saudáveis, com até 12 meses de idade, nascidos com idade gestacional maior ou igual a 35 semanas, sendo predominantemente nascidos a termo (86%).	Nirsevimabe em dose única de 50 mg (<5 kg de peso corporal) ou 100 mg (≥5 kg) por via intramuscular (n = 994) ou placebo (n = 496) antes da temporada de VSR.	Redução da incidência de ITRI associada ao VSR em 74,5% (IC 95%: 49,6–87,1; $p < 0,001$) e das hospitalizações em 62,1% (IC 95%: –8,6 a 86,8; $p = 0,07$), quando comparado ao placebo. Perfil de segurança do Nirsevimabe foi semelhante ao do placebo, com eventos adversos predominantemente leves (grau 1–2).

<p>Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. 2022.</p> <p>NCT03959488</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (26 países), fase 2/3, duplo-cego e controlado por Palivizumabe</p>	<p>Avaliar a segurança e farmacocinética do Nirsevimabe em comparação ao Palivizumabe.</p>	<p>925 lactentes com até 12 meses de idade, elegíveis para Palivizumabe, incluindo prematuros, lactentes com doença pulmonar crônica da prematuridade ou cardiopatia congênita hemodinamicament e significativa.</p>	<p>Nirsevimabe em dose única de 50 mg (<5 kg de peso corporal) ou 100 mg (≥5 kg) por via intramuscular (n = 616) ou Palivizumabe em doses mensais de 15 mg/kg (n = 309).</p>	<p>Perfil de segurança semelhante entre Nirsevimabe e Palivizumabe, com incidência de eventos adversos emergentes do tratamento em 72,3% vs. 70,7%, e de eventos adversos graves em 13,0% vs. 12,5%. A incidência de ITRI associada ao VSR foi de 0,6% no grupo Nirsevimabe e 1,0% no grupo Palivizumabe, com hospitalizações em 0,3% vs. 0,6%, respectivamente.</p>
<p>Walsh EE, Falsey AR, Scott DA, Gurtman A, Zareba AM, Jansen KU, et al. A randomized phase 1/2 study of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine. 2022.</p> <p>NCT03529773</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico nacional (EUA), fase 1/2 e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar segurança, tolerabilidade e imunogenicidade da vacina bivalente RSVpreF.</p>	<p>618 adultos saudáveis, homens e mulheres não gestantes, de 18 a 49 anos.</p>	<p>Dose única intramuscular de RSVpreF 60, 120 ou 240 µg, com ou sem hidróxido de alumínio (n = 565) ou placebo (n = 53).</p>	<p>Reações locais (38,5–71,2%) e sistêmicas (62,3–77,4%) leves a moderadas, não ocorrendo evento grave relacionado. Aumento dos títulos de anticorpos neutralizantes de 10,6 a 16,9 vezes (VSR A) e 10,3 a 19,8 (VSR B) aos 30 dias, permanecendo 3,9 a 5,2 (VSR A) e 3,7 a 5,1 (VSR B) vezes acima do basal aos 12 meses.</p>
<p>Peterson JT, Zareba AM, Fitz-Patrick D, Essink BJ, Scott DA, Swanson KA, et al. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine When Coadministered With a Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine. 2022.</p> <p>NCT04071158</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico nacional (EUA), fase 2b, duplo-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina RSVpreF administrada isoladamente ou de forma concomitante à vacina dTpa em mulheres não gestantes.</p>	<p>713 mulheres saudáveis não gestantes, de 18 a 49 anos.</p>	<p>Dose única intramuscular de RSVpreF 120 ou 240 µg, com ou sem hidróxido de alumínio, administrada isoladamente (n = 284) ou em coadministração com dTpa (n = 284) ou placebo coadministrado com dTpa (n = 141).</p>	<p>Perfil de segurança favorável, sem eventos adversos graves relacionados, sendo dor no local de aplicação mais frequente. A coadministração não reduziu a resposta neutralizante contra VSR A e B.</p>

<p>Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. 2022.</p> <p>NCT04032093</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (4 países), fase 2b, duplo-cego, controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a segurança, imunogenicidade e transferência placentária de anticorpos neutralizantes induzidos pela vacina RSVpreF administrada durante a gestação.</p>	<p>406 gestantes saudáveis, de 18 a 49 anos, entre 24 a 36 semanas de gestação, e 403 lactentes.</p>	<p>Dose única intramuscular de RSVpreF 120 ou 240 µg, com ou sem hidróxido de alumínio (n = 327) ou placebo (n = 79).</p>	<p>A vacina induziu aumento significativo dos títulos médios geométricos (GMT) de anticorpos neutralizantes em gestantes vacinadas, com transferência transplacentária eficiente. Eventos adversos graves foram pouco frequentes (<5%), ocorreram em proporções semelhantes entre os grupos, sendo nenhum relacionado à vacinação materna.</p>
<p>Baker J, Aliabadi N, Munjal I, Jiang Q, Feng Y, Brock LG, et al. Equivalent immunogenicity across three RSVpreF vaccine lots in healthy adults 18-49 years of age: Results of a randomized phase 3 study. 2024.</p> <p>NCT05096208</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico nacional (EUA), fase 3, paralelo, duplo-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Demonstrar a equivalência imunogênica entre três lotes da vacina RSVpreF e avaliar segurança e tolerabilidade.</p>	<p>1028 adultos saudáveis, de 18 e 49 anos.</p>	<p>Dose única intramuscular de RSVpreF 120 µg lote 1 (n = 249), lote 2 (n = 247), lote 3 (n = 249) ou placebo (n = 247).</p>	<p>A equivalência imunogênica foi demonstrada entre os três lotes para VSR A e VSR B, com elevações geométricas médias de 14,0–14,6 vezes (VSR-A) e 14,2–15,1 vezes (VSR-B) nos títulos neutralizantes. Perfis de segurança semelhantes entre os lotes, com reações locais (35,3–41,1% vs. 11,7% placebo) e sistêmicas (58,1–62,8% vs. 47,8% placebo), predominantemente leves a moderadas.</p>
<p>Kampmann B et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. 2023.</p> <p>NCT04424316</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (18 países), fase 3, duplo-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a eficácia e segurança da vacina RSVpreF administrada durante a gestação na prevenção de ITRI associadas ao VSR em lactentes.</p>	<p>7.392 gestantes saudáveis, com até 49 anos de idade, entre 24 e 36 semanas de gestação, com gestação única e sem fatores de risco. Foram acompanhados 3.570 lactentes do grupo vacina e 3.558 do grupo placebo.</p>	<p>Dose única intramuscular de 120 µg da vacina bivalente RSVpreF (n = 3.682) ou placebo (n = 3.676).</p>	<p>A eficácia contra ITRI grave associada ao VSR foi de 81,8% até 90 dias (IC 99,5%: 40,6–96,3) e 69,4% até 180 dias (IC 97,58%: 44,3–84,1). A eficácia contra ITRI não grave foi de 57,1% (IC 99,5%: 14,7–79,8) e 51,3% (IC 97,58%: 29,4–66,8) após 90 e 180 dias, respectivamente. O perfil de segurança foi semelhante ao placebo, sem sinais de alerta em gestantes ou lactentes de até 24 meses de idade.</p>

<p>Otsuki T, Akada S, Anami A, Kosaka K, Munjal I, Baber J, et al. Efficacy and safety of bivalent RSVpreF maternal vaccination to prevent RSV illness in Japanese infants: Subset analysis from the pivotal randomized phase 3 MATISSE trial. 2024.</p> <p>NCT04424316</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (18 países), fase 3, duplo-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a eficácia e segurança da vacina RSVpreF na prevenção de ITRI associadas ao VSR e formas graves em lactentes japoneses.</p>	<p>462 gestantes saudáveis japonesas, com até 49 anos de idade, entre 24 e 36 semanas de gestação, com gestação única e sem fatores de risco. Foram acompanhados 218 lactentes do grupo vacina e 216 do grupo placebo.</p>	<p>Dose única intramuscular da vacina bivalente RSVpreF 120 µg (n = 230) ou placebo (n = 232).</p>	<p>A eficácia contra ITRI foi de 100,0% (IC 95%: 30,9–100,0) até 90 dias e 87,6% (IC 95%: 7,2–99,7) até 180 dias. A eficácia contra formas graves foi de 100,0% (IC 95%: –140,9–100,0) até 90 dias e 75,1% (IC 95%: –151,5–99,5) até 180 dias. Redução das hospitalizações por VSR 100,0% (IC 95%: –8,6–100,0) até 90 dias e 80,1% (IC 95%: –77,9–99,6) até 360 dias. Reações locais foram mais frequentes com RSVpreF (37,8% vs. 9,9%), sendo todas leves a moderadas. Eventos adversos sistêmicos leves a moderados semelhantes entre grupos.</p>
<p>Madhi SA, Kampmann B, Simões EAF, Zachariah P, Pahud BA, Radley D, et al. Preterm Birth Frequency and Associated Outcomes From the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Trial of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine. 2025.</p> <p>NCT04424316</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (18 países), fase 3, duplo-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a frequência de parto pré-termo e desfechos neonatais associados à vacinação materna com RSVpreF bivalente para prevenção de doença por VSR em lactentes.</p>	<p>7.386 gestantes saudáveis, com até 49 anos de idade, entre 24 e 36 semanas de gestação, com gestação única e sem fatores de risco.</p>	<p>Dose única intramuscular da vacina bivalente RSVpreF 120 µg (n = 3.698) ou placebo (n = 3.688).</p>	<p>A taxa de parto pré-termo foi de 5,7% no grupo RSVpreF e 4,7% no grupo placebo (RR 1,20; IC 95%: 0,98–1,46), predominando pré-termo tardio em ambos. Baixo peso ao nascer foi semelhante (6,9% vs. 6,4%) e óbitos neonatais/infantis ocorreram em 8 e 14 casos, respectivamente.</p>
<p>Simões EAF, Pahud BA, Madhi SA, Kampmann B, Shittu E, Radley D, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Trial. 2025.</p> <p>NCT04424316</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (18 países), fase 3, duplo-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina bivalente RSVpreF administrada durante a gestação na prevenção de ITRI associada ao VSR em lactentes.</p>	<p>7.392 gestantes saudáveis, com até 49 anos de idade, entre 24 e 36 semanas de gestação, com gestação única e sem fatores de risco. Foram incluídos 7.128 lactentes para seguimento.</p>	<p>Dose única intramuscular da vacina RSVpreF 120 µg (n = 3.660) ou placebo (n = 3.647).</p>	<p>A eficácia contra ITRI grave associada ao VSR foi de 82,4% até 90 dias (IC 95%: 57,5–93,9) e 70,0% até 180 dias (IC 95%: 50,6–82,5). A eficácia contra ITRI não grave foi de 57,6% (IC 95%: 31,3–74,6) após 90 dias. A eficácia final contra hospitalização por VSR foi de 69,7% (IC 95%: 37,1–86,7) até 90 dias e 55,3% (IC 95%: 23,8–74,6) até 180 dias. O perfil de segurança em gestantes e lactentes foi semelhante ao placebo, sem eventos adversos graves relacionados à vacina.</p>

<p>Schwarz TF, McPhee RA, Launay O, Leroux-Roels G, Talli J, Picciolato M, et al. Immunogenicity and Safety of 3 Formulations of a Respiratory Syncytial Virus Candidate Vaccine in Nonpregnant Women: A Phase 2, Randomized Trial. 2019.</p> <p>NCT02956837</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, fase 2, observador-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a imunogenicidade, segurança e reatogenicidade de três formulações (30, 60 e 120 µg) da vacina RSVPreF3 em mulheres não gestantes.</p>	<p>406 mulheres saudáveis não gestantes, de 18 a 45 anos.</p>	<p>Dose única intramuscular da vacina RSVPreF3 30, 60 ou 120 µg (n = 298) ou placebo (n = 102).</p>	<p>Após 30 dias da vacinação, observou-se aumento dos títulos médios geométricos (GMTs) de anticorpos neutralizantes contra VSR-A (3,75x; 4,42x; 4,36x) e VSR-B (2,36x; 2,54x; 2,76x), permanecendo acima do basal no dia 90.</p> <p>O perfil de segurança foi favorável, sem eventos adversos graves relacionados à vacina e com reatogenicidade semelhante entre grupos. O evento mais frequente foi a dor no local da injeção (50% nos grupos vacinados vs 10,8% no controle), seguido de fadiga e cefaleia.</p>
<p>Schwarz TF, Johnson C, Grigat C, Apter D, Csonka P, Lindblad N, et al. Three Dose Levels of a Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccine Candidate Are Well Tolerated and Immunogenic in a Randomized Trial in Nonpregnant Women. 2022.</p> <p>NCT03674177</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (3 países), fase 1/2, observador-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade de três diferentes doses (30, 60 e 120 µg) da vacina materna RSVPreF3 em mulheres não gestantes.</p>	<p>502 mulheres saudáveis não gestantes, de 18 a 45 anos.</p>	<p>Dose única intramuscular da vacina RSVPreF3 30, 60 ou 120 µg (n = 376) ou placebo (n = 126).</p>	<p>Após a vacinação, títulos médios geométricos (GMTs) de anticorpos neutralizantes contra VSR-A atingindo pico no dia 8 (7,82x; 10,79x; 14,28x para 30, 60 e 120 µg, respectivamente, vs 1,06x no placebo) e permanecendo acima do basal no dia 91. O perfil de segurança foi favorável, com eventos adversos mais comuns sendo dor no local da injeção (47,6–53,2% vs 15,9%), cefaleia (29,8–47,6% vs 25,4%), fadiga e sintomas gastrointestinais. Febre foi rara (≤3,2%), sem casos graves.</p>
<p>Bebia Z, Reyes O, Jeanfreau R, Kantele A, De Leon RG, Sánchez MG, et al. Safety and Immunogenicity of an Investigational Respiratory Syncytial Virus Vaccine (RSVPreF3) in Mothers and Their Infants: A Phase 2 Randomized Trial. 2023.</p> <p>NCT04126213</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (9 países), fase 2, observador-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a segurança e imunogenicidade da vacina RSVPreF3 em gestantes e a transferência transplacentária de anticorpos.</p>	<p>213 gestantes saudáveis, de 18 a 40 anos, entre 28 e 34 semanas de gestação.</p>	<p>Dose única intramuscular da vacina RSVPreF3 60 ou 120 µg (n = 145) ou placebo (n = 68).</p>	<p>Perfil de segurança aceitável, sem eventos graves relacionados à vacina. Reações locais e sistêmicas majoritariamente leves a moderadas, sendo dor no local da injeção a mais comum.</p> <p>Um mês após a vacinação, títulos médios geométricos (GMTs) de anticorpos neutralizantes aumentaram 12,7× (60 µg) e 14,9× (120 µg) contra VSR-A e 10,6× e 13,2× contra VSR-B, mantendo-se acima do basal após 43 dias. Razão média de transferência placentária para anti-RSVPreF3 IgG: 1,62 (60 µg) e 1,90 (120 µg).</p>

<p>Hermida N, Ferguson M, Leroux-Roels I, Pagnussat S, Yaplee D, Hua N, et al. Safety and Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Prefusion Maternal Vaccine Coadministered With Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine: A Phase 2 Study. 2024.</p> <p>NCT04138056</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (países), fase 2, observador-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a segurança, reatogenicidade e imunogenicidade do RSVPreF3 coadministrado com dTpa em mulheres não gestantes.</p>	<p>509 mulheres saudáveis não gestantes, de 18 a 45 anos.</p>	<p>Dose única intramuscular da vacina RSVPreF3 60 ou 120 µg administrada isoladamente (n = 203), em coadministração com dTpa (n = 204) ou placebo coadministrado com dTpa (n = 102).</p>	<p>Perfil de segurança semelhante entre grupos, sem eventos relacionados graves. Dor no local de injeção mais frequente com dTpa (76,7–81,2%) do que com RSVPreF3 (51,5–58,8%). Cefaleia e fadiga foram os eventos sistêmicos mais comuns. A vacina dTpa não interferiu na resposta ao RSVPreF3, mas RSVPreF3 reduziu a resposta aos antígenos de coqueluche, sem relevância clínica esperada.</p>
<p>Dieussaert I, Hyung KJ, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, et al. RSV Prefusion F Protein-Based Maternal Vaccine - Preterm Birth and Other Outcomes. 2024.</p> <p>NCT04605159</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (24 países), fase 3, duplo-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a eficácia e segurança da vacina materna RSVPreF3 na prevenção de ITRI associada ao VSR em lactentes.</p>	<p>5.328 gestantes saudáveis, de 18 a 49 anos, entre 24 e 34 semanas de gestação. Foram incluídos 5.233 lactentes.</p>	<p>Dose única intramuscular da vacina RSVPreF3 120 µg (n = 3.494) ou placebo (n = 1.739)</p>	<p>Redução da incidência de ITRI associada ao VSR em 65,5% (ICCr 95%: 37,5–82,0) e da ITRI grave em 69,0% (ICCr 95%: 33,0–87,6), quando comparado ao placebo. Aumento do risco de parto prematuro em 37% (RR 1,37; IC 95%: 1,08–1,74; p=0,01) e de óbito neonatal em 116% (RR 2,16; IC 95%: 0,62–7,56; p=0,23), atribuído à maior taxa de prematuridade no grupo vacina.</p>
<p>Muñoz FM, Swamy GK, Hickman SP, Agrawal S, Piedra PA, Glenn GM, et al. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Fusion (F) Protein Nanoparticle Vaccine in Healthy Third-Trimester Pregnant Women and Their Infants. 2019.</p> <p>NCT02247726</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico nacional (EUA), fase 2, observador-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a segurança e a imunogenicidade da vacina materna ResVax, e a transferência transplacentária de anticorpos para os lactentes.</p>	<p>50 gestantes saudáveis, de 18 a 40 anos, entre 33 a 35 semanas de gestação.</p>	<p>Dose única intramuscular de 120 µg com adjuvante de alumínio (n = 22) ou placebo (n = 28).</p>	<p>Reações no local da injeção foram mais frequentes no grupo vacina (59,1% vs. 3,6%), predominantemente dor leve e transitória. Eventos adversos sistêmicos ocorreram em proporções semelhantes (27,3% vs. 35,7%). A vacina induziu aumento significativo de IgG anti-F materna no dia 14 pós-imunização, com transferência transplacentária máxima e maior eficiência quando o intervalo vacinação-parto foi de pelo menos 30 dias.</p>
<p>Fries LF, Cho I, Thomas DN, Wen JL, Spindler MS, Fix AB, et al. Third Trimester Immunization with an Respiratory Syncytial Virus F Protein Vaccine for the Prevention of RSV Lower</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (11 países), fase 3, duplo-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a eficácia, imunogenicidade e segurança da vacinação materna ResVax na prevenção de ITRI associada ao VSR nos primeiros 180 dias de vida.</p>	<p>4.636 gestantes saudáveis, de 18 a 40 anos, entre 28 e 36 semanas de gestação. Foram incluídos 4.579 lactentes.</p>	<p>Dose única intramuscular da vacina RSV F 120 µg com adjuvante de alumínio (n = 3.051) ou placebo (n = 1.585).</p>	<p>Transferência transplacentária mais eficiente com intervalo a partir de 30 dias entre vacinação e parto. Sem diferenças entre grupos quanto à prematuridade ou intervalo vacinação-parto. Eficácia mantida até 180 dias para LRTI por todas as causas com hipoxemia grave (46,0%) e hospitalização (27,8%).</p>

<p>Respiratory Tract Infection in Infants. 2019.</p> <p>NCT02624947</p>					
<p>Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al.</p> <p>Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. 2020.</p> <p>NCT02624947</p>	<p>Ensaio clínico randomizado, multicêntrico (11 países), fase 3, duplo-cego e controlado por placebo.</p>	<p>Avaliar a eficácia e a segurança da vacina materna ResVax na prevenção de ITRI associada ao VSR em lactentes.</p>	<p>4.636 gestantes saudáveis, de 18 a 40 anos, entre 28 e 36 semanas de gestação. Foram incluídos 4.579 lactentes.</p>	<p>Dose única intramuscular da vacina RSV F 120 µg com adjuvante de alumínio (n = 3.051) ou placebo (n = 1.585).</p>	<p>Redução da incidência de ITRI associada ao VSR em 39,4% (IC 97,52%: -1,0 a 63,7; IC 95%: 5,3-61,2; p=0,03), da ITRI com hipoxemia grave em 48,3% (IC 95%: -8,2-75,3) e da hospitalização por VSR em 44,4% (IC 95%: 19,6-61,5), quando comparado ao placebo. Reações locais no local da aplicação foram mais frequentes no grupo vacina (40,7% vs. 9,9%), demais eventos adversos foram semelhantes entre os grupos, e eventos adversos graves não foram relacionados à vacina.</p>

4.4 Anticorpos monoclonais

Em relação aos anticorpos monoclonais, quatro estudos avaliaram a eficácia, a segurança e a farmacocinética do Niservimabe em populações pediátricas: Griffin MP et al., 2020; Drysdale SB et al., 2023; Hammitt LL et al., 2022; Domachowske J et al., 2022²⁶⁻²⁹. Destaca-se que o estudo de Domachowske J et al., 2022, comparou o Nirsevimabe diretamente com o Palivizumabe, o que permitiu contemplar ambos os anticorpos monoclonais previstos nesta revisão sistemática²⁹.

Nesse sentido, Griffin MP et al., 2020, investigou o efeito do Nirsevimabe na população de bebês saudáveis, prematuros (idade gestacional de 29 a 34 semanas), que tinham 1 ano de idade ou menos, entrando em sua primeira temporada completa de VSR (grupo Nirsevimabe: n = 969; grupo placebo: n = 484). Evidenciou-se, durante o acompanhamento de 150 dias após a administração do anticorpo monoclonal, que a incidência de ITRI associada ao VSR foi 70,1% menor com Nirsevimabe do que com placebo (IC 95%: 52,3 a 81,2). Adicionalmente, a incidência de hospitalização por essa condição de saúde foi 78,4% menor com Nirsevimabe do que com placebo (IC 95%: 51,9 a 90,3). Dos participantes hospitalizados por ITRI associada ao VSR, a exigência de terapia intensiva ou ventilação assistida ocorreu somente em bebês do grupo placebo²⁶.

No tocante ao ensaio clínico de Drysdale SB et al., 2023, foram analisados os efeitos do Nirsevimabe em bebês saudáveis, com 12 meses de idade ou menos, nascidos com idade gestacional de 29 semanas ou mais, entrando em sua primeira temporada de VSR (grupo Nirsevimabe: n = 4037; grupo controle: n = 4021). Tal artigo científico demonstrou eficácia relacionada à incidência de hospitalizações por ITRI associadas ao VSR e à ocorrência de infecções muito graves do trato respiratório inferior causadas pelo VSR de, respectivamente, 83,2% (IC 95%: 67,8 a 92,0) e 75,7% (IC 95%: 32,8 a 92,9). Apesar de 2 bebês do grupo Nirsevimabe terem sido internados em unidade de terapia intensiva durante o ensaio clínico, devido à ITRI muito grave relacionada ao VSR, nenhum deles teve necessidade de ventilação mecânica²⁷.

Seguindo a mesma linha de raciocínio, Hammitt LL et al., 2022, avaliou o impacto do uso do Nirsevimabe em bebês saudáveis, com idade gestacional de pelo menos 25 semanas, com 12 meses de idade ou menos, entrando em sua primeira temporada de VSR (grupo Nirsevimabe: n = 994; grupo placebo: n = 496). Em relação à eficácia desse anticorpo monoclonal obtida nesta pesquisa, esta correspondeu a 74,5% (IC 95%: 49,6 a 87,1) para a frequência de casos de ITRI associados ao VSR e 62,1% (IC 95%: -8,6 a 86,8) para a proporção de hospitalizações por ITRI causadas pelo VSR²⁸.

É pertinente ressaltar também que Griffin MP et al., 2020, e Hammitt LL et al., 2022, asseguraram que, embora as concentrações séricas de Nirsevimabe diminuam linearmente ao longo do tempo nos lactentes, os níveis séricos 150 dias após a administração do anticorpo estavam adequados no que se refere ao limite de concentração efetiva, sendo suficientes para a proteção dos bebês contra o vírus sincicial respiratório^{26,28}.

Os resultados da utilização do Nirsevimabe em populações pediátricas com maior risco para formas graves de infecção por VSR foram avaliados pelo estudo de Domachowske J et al., 2022, que incluiu lactentes elegíveis para o uso de Palivizumabe, como prematuros, crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade (CLD) ou cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa (CHD) (grupo Nirsevimabe: n = 614; grupo Palivizumabe: n = 304). Tal estudo evidenciou menor incidência de ITRI associada ao VSR com necessidade de atendimento médico ao longo de 150 dias no grupo Nirsevimabe (0,6%) em comparação ao grupo Palivizumabe (1,0%). As taxas de hospitalização por ITRI causadas pelo VSR também foram inferiores no grupo

Nirsevimabe (0,3%) em relação ao grupo Palivizumabe (0,6%). Ainda segundo os autores, as concentrações séricas de Nirsevimabe foram semelhantes entre os subgrupos de prematuros e lactentes com CHD/CLD e comparáveis às observadas nas pesquisas com lactentes saudáveis, indicando adequada exposição farmacocinética em lactentes com alto risco²⁹. Os resultados de tal pesquisa clínica permitem concluir que, apesar da eficácia e da segurança já comprovadas do Palivizumabe, o Nirsevimabe surgiu como uma alternativa profilática mais efetiva no que tange aos desfechos clínicos de ITRI associadas ao VSR em lactentes, com maior tempo de meia-vida e melhor adesão.

Acresça-se, ainda, que o perfil de segurança do Nirsevimabe demonstrou taxas de eventos adversos semelhantes às observadas com placebo ou com o Palivizumabe. A maioria dos eventos relatados nos estudos de Griffin MP et al., 2020, e Hammitt LL et al., 2022, foi de intensidade leve (graus 1–2) e as reações adversas relacionadas à medicação foram raras. Em Hammitt LL et al., por exemplo, nenhum evento adverso grave, incluindo mortes, foi atribuído ao Nirsevimabe ou ao placebo. Segundo Griffin MP et al., 2020, não houve relato de anafilaxia ou reações de hipersensibilidade relacionadas a esse anticorpo monoclonal. Para Drysdale SB et al., 2023, o perfil de segurança permaneceu favorável, apesar da ausência de cegamento, reforçando os achados anteriores²⁶⁻²⁹.

4.5 Vacina materna

Além da imunoprofilaxia com os anticorpos monoclonais contra o VSR, tem-se pesquisado sobre a estratégia de vacinação materna, a qual possibilita a transferência transplacentária de anticorpos maternos para a proteção dos bebês imediatamente após o nascimento e durante os primeiros meses de vida. Assim, faz-se crucial compreender acerca da segurança e da eficácia dos seguintes imunobiológicos: Pfizer RSVpreF (Abrysvo), GSK RSVPreF3 e Novavax RSV F (Resvax).

4.5.1 RSVpreF

Foram selecionados oito estudos os quais investigaram a eficácia da vacina do VSR A e B recombinante (RSVpreF), fabricada pela Pfizer e de nome comercial Abrysvo, como estratégia de imunização ativa. Destes, três trabalhos em fases iniciais realizaram a intervenção em participantes não gestantes, como forma de garantir a segurança da

tecnologia previamente à inclusão de mulheres grávidas no desenvolvimento científico: Walsh EE et al., 2022; Peterson JT et al., 2021; Baker J et al., 2024^{30,31,33}. Os cinco restantes se encontravam em fases mais avançadas, realizando a intervenção em mulheres gestantes: Simões EAF et al., 2022; Kampmann B et al., 2023; Otsuki T et al., 2024; Madhi SA et al., 2025; Simões EAF et al., 2025^{32,34-37}.

Nesse sentido, Walsh EE et al., 2022, e Baker J et al., 2024, avaliaram a tecnologia na população de homens e mulheres saudáveis não gestantes, de 18 a 49 anos de idade. O número de participantes em cada estudo que recebeu a intervenção RSVpreF correspondeu, respectivamente, a 429 e 729. Tais artigos constataram a predominância do relato de efeitos adversos locais nos grupos de participantes que receberam a intervenção RSVpreF em comparação aos grupos placebos (38,5% a 71,2% vs 18,9% do placebo; 35,3% a 41,1% vs 11,7% do placebo). A maioria das reações adversas locais foram de gravidade leve à moderada, como inchaço, dor e vermelhidão no sítio de aplicação. Os principais efeitos sistêmicos reportados pelos participantes do grupo RSVpreF incluíram, em ambos os estudos, cefaleia (41,5% a 51,9%; 35,0% a 38,2%), fadiga (41,5% a 51,9%; 41,7% a 43,5%) e dor muscular (32,7% a 52,8%; 27,3% a 33,2%). Febre (temperatura $\geq 38,0$ °C) foi referida por apenas uma pequena parcela do grupo intervenção (1,6%; 1,6% a 2,8%). Assim, as duas análises conduzidas confirmaram o perfil de segurança e a boa tolerabilidade da vacina RSVpreF em homens e mulheres saudáveis na faixa etária estudada^{30,33}.

Além disso, convém elucidar que Peterson JT et al., 2021, avaliou a segurança e a imunogenicidade da vacina RSVpreF quando administrada de forma concomitante à vacina DTPa (vacina adsorvida difteria, tétano e *pertussis* – acelular) em participantes do sexo feminino, não gestantes, com idade entre 18 e 49 anos. A vacina DTPa é indicada para gestantes a partir da 20ª semana de gestação, visando à prevenção dessas patologias nos bebês, por transferência transplacentária de anticorpos da mãe para o feto. Nessa perspectiva, tal ensaio clínico elucidou a segurança e a tolerabilidade da vacina RSVpreF tanto ao ser administrada isoladamente, quanto concomitantemente à vacina DTPa. Constatou-se a manutenção da resposta imunológica dos anticorpos contra VSR-A e VSR-B, bem como contra componentes de tétano e difteria, quando comparada à resposta imune gerada a partir da administração isolada dessas vacinas. Contudo, para a coqueluche, a resposta imune

foi mais efetiva quando a vacina DTPa foi administrada de forma isolada em comparação à administração concomitante com a vacina RSVpreF. Dessa forma, Peterson JT et al., 2021, enfatizou a importância do surgimento de novos estudos científicos que abordem os efeitos imunológicos causados pela vacinação simultânea de DTPa e RSVpreF³¹.

Ademais, Simões EAF et al., 2022; Kampmann B et al., 2023; Otsuki T et al., 2024; Madhi SA et al., 2025 e Simões EAF et al., 2025, avaliaram os efeitos causados pela vacina RSVpreF em mulheres grávidas, previamente saudáveis, com 49 anos de idade ou menos, de 24 a 36 semanas de gestação^{32,34-37}. Ressalta-se que Kampmann B et al., 2023; Otsuki T et al., 2024; Simões EAF et al., 2025, e Madhi SA et al., 2025, são desdobramentos quantitativos e qualitativos do ensaio clínico MATISSE (*Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy*). Esses trabalhos correspondem, respectivamente, à análise com resultado parcial, subanálise na população japonesa, análise com resultado final e análise com enfoque em eventos adversos de interesse especial³⁴⁻³⁷.

De acordo com os resultados obtidos por Simões EAF et al., 2022 (RSVpreF: n = 327), Kampmann B et al., 2023 (RSVpreF: n = 3682) e Simões EAF et al., 2025 (RSVpreF n = 3660), os efeitos adversos relatados de forma mais frequente pelas participantes maternas foram reações locais, a exemplo de dor no local da injeção, de caráter leve a moderado (29,5% a 64,6%; 41%; 14,0%). Nenhum efeito adverso grave em bebês, nenhuma morte materna ou natimorto foram relacionados à vacinação^{32,34,37}.

É importante elencar que, segundo Kampmann B et al., 2023 e Simões EAF et al., 2025, no decorrer do ensaio clínico, três participantes relataram eventos adversos graves vinculados à vacina materna no grupo RSVpreF: dor intensa nas extremidades, trabalho de parto prematuro e eclâmpsia. Adicionalmente, destaca-se que, de acordo com Simões EAF et al., 2025, as porcentagens de recém-nascidos que apresentaram quaisquer eventos adversos no ensaio clínico MATISSE dentro de 1 mês após o nascimento foram similares nos grupos RSVpreF e placebo, sendo a maioria leve à moderada (38,0%; IC 95%: 36,4 a 39,6 no grupo RSVpreF e 35,4%; IC 95%: 33,9 a 37,0 no grupo placebo). Evidencia-se também que apenas 1 morte neste estudo científico foi atrelada à infecção por VSR, tendo ocorrido 120 dias após o nascimento da criança cuja mãe recebeu placebo^{34,37}. Do mesmo modo, Simões EAF et al., 2022, constatou em

sua pesquisa clínica que nenhum evento adverso grave foi relacionado à vacinação e o único natimorto ocorreu em uma gestante do grupo placebo³².

Cabe acrescentar que, nos estudos de Kampmann B et al., 2023, e Simões EAF et al., 2025, avaliou-se a incidência de doenças graves do trato respiratório inferior associadas ao VSR e de infecções do trato respiratório inferior causadas pelo VSR em bebês, no período especificado de 180 dias após o nascimento. Nesse sentido, a eficácia da vacina relacionada a tais desfechos primários equivaleram, respectivamente, à 69,4% na análise parcial (IC 95%: 44,3 a 84,1) e 70,0% na análise final do ensaio clínico (IC 95%: 50,6 a 82,5). Em relação ao desfecho secundário, este correspondeu à redução da incidência de hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR. Conforme Simões EAF et al., 2025, considerando a avaliação desses eventos, constatou-se uma eficácia de 69,7% (IC 95%: 37,1 a 86,7) e 55,3% (IC 95%: 23,8 a 74,6) no período de 90 e 180 dias após o nascimento, respectivamente. Logo, essas análises científicas evidenciaram a efetividade da vacina materna RSVpreF no tocante a fomentar uma resposta imune eficaz nas participantes grávidas e, conseqüentemente, estimular a produção adequada de anticorpos neutralizantes contra o VSR em recém-nascidos, apresentando um perfil de segurança favorável^{34,37}.

É importante salientar também que Otsuki T et al., 2024, corresponde a uma análise de um subgrupo de mulheres grávidas com 24 a 36 semanas de gestação, pertencentes ao ensaio clínico MATISSE e inscritas no Japão. No total, 230 gestantes japonesas receberam RSVpreF, na medida em que 232 participantes receberam placebo. Entre os desfechos investigados para determinar a eficácia da vacina neste estudo científico, avaliou-se a incidência de atendimentos médicos devido a infecções do trato respiratório inferior causadas pelo VSR em crianças. Em relação a esse desfecho, observou-se uma eficácia de 100% no período de 90 dias após o nascimento (IC 95%: 30,9 a 100,00) e 87,6% no período de 180 dias após o nascimento (IC 95%: 7,2 a 99,7).

Ademais, no que se refere à eficácia da vacina RSVpreF na redução da incidência de hospitalizações por infecções graves do trato respiratório inferior associadas ao VSR, os valores foram de 100% (IC 95%: -8,6 a 100,0) e 80,1% (IC 95%: -77,9 a 99,6) aos 90 e 360 dias após o nascimento, respectivamente. Assim, a vacinação materna com RSVpreF em gestantes japonesas apresentou um perfil de

segurança e tolerabilidade favorável, compatível com o estudo geral. Logo, a despeito dessa análise científica ser focada em uma subpopulação de gestantes japonesas, a avaliação de um grupo específico contribui para a confirmação da consistência dos dados em diferentes cenários étnicos, epidemiológicos e culturais, auxiliando na aplicabilidade global da vacina³⁵.

Em relação ao estudo científico Madhi SA et al., 2025, este buscou elucidar a frequência de nascimentos prematuros (idade gestacional inferior a 37 semanas), baixo peso ao nascer (<2500g), hospitalização neonatal e baixos escores de Apgar como efeitos adversos associados à vacina materna RSVpreF (RSVpreF: n = 3.698; grupo placebo: n = 3688). Evidenciou-se que as taxas dessas ocorrências foram comparáveis entre recém-nascidos de mães que receberam RSVpreF e de mães que receberam placebo. Como exemplo, a proporção de nascimentos prematuros correspondeu à 5,7% no grupo RSVpreF e 4,7% no grupo placebo, sendo a maioria dos casos prematuros tardios. Adicionalmente, 6,9% dos recém-nascidos do grupo RSVpreF nasceram com baixo peso, valor comparável à taxa de 6,4% do grupo placebo. Sendo assim, tal estudo concluiu que a administração da vacina materna RSVpreF não causou diferenças na incidência de partos prematuros, hospitalização neonatal, baixo peso ao nascer e baixos escores de Apgar, o que enfatiza a recomendação do uso da vacina RSVpreF como forma de imunização ativa de gestantes na prevenção de ITRI associadas ao VSR em lactentes e crianças menores de 2 anos³⁶.

4.5.2 RSVPreF3

Foram selecionados 5 ensaios clínicos que avaliaram a vacina RSVPreF3, produzida pela GlaxoSmithKline (GSK): Schwarz TF et al., 2019; Schwarz TF et al., 2022; Bebia Z et al., 2023; Hermida N et al., 2024; Dieussaert I et al., 2024³⁸⁻⁴².

Nesse sentido, 3 estudos observaram a eficácia e a segurança da vacina RSVPreF3 em mulheres saudáveis, não grávidas, com idade entre 18 e 45 anos: Schwarz TF et al., 2019 (RSVPreF3: n = 293; Placebo: n = 99); Schwarz TF et al., 2022, (RSVPreF3: n = 376; Placebo: n = 126); Hermida N et al., 2024, (RSVPreF3: n = 195; Placebo: n = 193). Tais análises científicas verificaram que os principais efeitos adversos referidos pelo grupo de participantes que recebeu a vacina foram: dor leve à moderada no local da injeção (50%; 47,6% a 53,2%; 51,5% a 58,8%), fadiga (41,2% a 47,0%;

≤39,2%; 32,4% a 40,6%) e cefaleia (36,3% a 47,0%; 29,8% a 47,6%; 35,0% a 45,5%). Nenhum dos estudos constatou efeito adverso grave relacionado à vacinação^{38,39,41}. Schwarz TF et al., 2019, e Schwarz TF et al., 2022, consideraram seus resultados como motivadores para o prosseguimento dos ensaios clínicos em mulheres grávidas, devido à comprovação da eficácia e da segurança da vacina RSVPreF3, a partir de uma boa tolerabilidade e aumento dos níveis circulantes de anticorpos neutralizantes contra VSR-A e VSR-B^{34,35}. Hermida N et al., 2024, assegurou o perfil de segurança e imunogenicidade na aplicação da vacina RSVPreF3 quando administrada isoladamente e, do mesmo modo, ao ser administrada concomitantemente à vacina DTPa⁴¹.

Além disso, Bebia Z et al., 2023, pesquisou acerca da eficácia e da segurança da vacina RSVPreF3 em mulheres previamente saudáveis, grávidas, com idade entre 18 e 40 anos (RSVPreF3: n = 128; Placebo: n = 59). Nesse ensaio clínico, os principais eventos adversos relatados pelas gestantes foram dor no local de administração, fadiga, cefaleia e náusea. Nenhum evento adverso grave em gestantes do grupo RSVPreF3 e/ou em bebês nascidos de mães que receberam a vacina foi associado à vacinação ou ao placebo do estudo. Convém ressaltar também que não ocorreram hospitalizações associadas ao VSR nas mães avaliadas e nenhuma infecção por VSR foi relatada nos bebês participantes do estudo, os quais foram acompanhados até o 181º dia pós-parto. Consequentemente, o impacto da vacinação com RSVPreF3 na incidência de infecções do trato respiratório inferior causadas pelo VSR nos lactentes não foi possível de ser investigado. Assim, Bebia Z et al., 2023, concluiu que uma dose única da vacina materna RSVPreF3, administrada durante o final do segundo ou terceiro trimestre da gravidez, foi eficaz e apresentou perfil de segurança aceitável. No entanto, esse ensaio clínico enfatizou que possui limitações, devido às condições desafiadoras da pandemia de COVID-19 no período de sua realização, o que diminuiu a heterogeneidade geográfica dos participantes e, devido ao isolamento social e ao uso de máscaras faciais, a transmissão do VSR⁴⁰.

Não somente isso, mas é importante ressaltar também que Dieussaert I et al., 2024, configura-se como um ensaio clínico randomizado cujas participantes incluíam mulheres grávidas, entre 18 e 49 anos de idade, previamente saudáveis, sendo 50% das participantes inscritas em países de baixa ou média renda (RSVPreF3: n = 3557; Placebo: n = 1771). Dentre os bebês avaliados do nascimento até os 6 meses de idade

no estudo, 3426 correspondiam ao grupo de mães que receberam a vacina, na medida em que 1711 bebês nasceram de mães que receberam placebo. Além disso, tal pesquisa científica observou uma eficácia da vacina no tocante à incidência de infecções do trato respiratório inferior associadas ao VSR e suas manifestações graves de, respectivamente, 65,5% (IC 95%: 37,5 a 82,0) e 69,0% (IC 95%: 33,0 a 87,6%). Entretanto, constatou-se uma maior incidência de parto prematuro no grupo da vacina do que no grupo placebo (6,8% vs 4,9%; RR 1,37; IC 95%: 1,08 a 1,74), com predomínio dessa evidência em países de baixa e média renda. Na prática, esse dado mostrou que, a cada 54 bebês nascidos de mulheres que recebiam RSVPreF3 em vez de placebo, 1 parto prematuro a mais ocorria em relação ao grupo placebo. Por conseguinte, uma vez que tais resultados não foram possíveis de serem relacionados às circunstâncias da pandemia de Covid-19 presentes durante a realização do ensaio clínico e, a despeito da vacina ter reduzido os riscos de ITRI associadas ao VSR em bebês, o risco de parto prematuro relacionado à vacina materna levou à interrupção desse estudo científico e à descontinuação do desenvolvimento da vacina RSVPreF3 pela GSK⁴².

4.5.3 RSV F

Entre outubro de 2014 e maio de 2015, foram coletados dados para o ensaio clínico randomizado Muñoz FM et al., 2019. Este avaliou a segurança e a imunogenicidade da vacina de nanopartículas ResVax em mulheres gestantes, saudáveis, de 18 a 40 anos, com 33 a 35 semanas de gestação (grupo ResVax: n = 28; Placebo: n = 22). Durante 1 temporada de VSR, mães e bebês foram observados a fim de compreender o impacto da vacina na incidência de infecções por VSR. Por segurança, todos os bebês continuaram sendo acompanhados ao longo de 1 ano de vida. Não houve relação entre vacinação e/ou placebo com a ocorrência de eventos adversos graves em gestantes do grupo ResVax e em bebês de mães que receberam a vacina. Convém elucidar também que não ocorreram diferenças significativas na idade gestacional média ao parto, peso ao nascer ou escores de Apgar entre os grupos ResVax e placebo. Em relação aos desfechos pertinentes às infecções respiratórias por VSR em lactentes, verificou-se a presença de 3 casos de VSR em bebês, confirmados por RT-PCR, sendo quadros clínicos leves a moderados, sem ocorrência de infecção respiratória grave por VSR em nenhum bebê do estudo⁴³. Sendo assim, segundo Muñoz

FM et al., 2019, a vacina ResVax foi bem tolerada e segura para ser utilizada como imunização ativa em gestantes.

Adicionalmente, entre dezembro de 2015 e maio de 2018, foi realizado o ensaio clínico NCT02624947, que entrevistou em mulheres gestantes, previamente saudáveis, com 28 a 36 semanas de gestação (grupo ResVax: n = 3051; Placebo: n = 1585). Tais gestantes foram acompanhadas até 6 meses pós-parto, na medida em que os bebês foram observados ao longo do primeiro ano de vida^{43,45}. É pertinente pontuar que Fries LF et al., 2019, e Madhi SA et al., 2020, são desdobramentos científicos deste mesmo ensaio clínico.

Nessa lógica, Fries LF et al., 2019, concluiu que a vacina teve impacto clínico significativo na incidência de ITRI associadas ao VSR durante os 6 primeiros meses de vida e considerou a intervenção segura no terceiro trimestre de gestação, sem consequências negativas na gravidez, no parto ou no bem-estar da criança. Sob o mesmo viés, Madhi SA et al., 2020, demonstrou que a eficácia da vacina no que tange à presença de ITRI associadas ao VSR com hipoxemia grave e à incidência de hospitalizações por ITRI associadas ao VSR foi de, respectivamente, 48,3% (IC 95%: -8,2 a 75,3) e 44,4% (IC 95%: 19,6 a 61,5), o que sugeriu benefícios do uso dessa estratégia profilática. Contudo, conforme Madhi SA et al., 2020, a eficácia da ResVax no tocante à incidência de infecções do trato respiratório inferior clinicamente significativas associadas ao VSR nos primeiros 90 dias de vida dos bebês correspondeu a 39,4% (IC 97,52%: -1,0 a 63,7; IC 95%: 5,3 a 61,2). Tal valor representou, na prática, a limitação do ensaio clínico NCT02624947, visto que o critério pré-especificado de sucesso desse resultado (limite inferior do IC 97,52% \geq 30%) não foi atendido^{43,44}.

5 Considerações finais

Em síntese, os achados dos 4 ensaios clínicos referentes aos anticorpos monoclonais sustentam o potencial do Nirsevimabe como uma estratégia eficaz e segura para a prevenção do VSR em populações pediátricas, com bom perfil de segurança, mesmo em grupos mais suscetíveis. Ressalta-se que, apesar do Palivizumabe ser considerado uma intervenção efetiva e bem tolerada, voltada para lactentes de alto risco, o Nirsevimabe demonstrou, com maior tempo de meia-vida e

melhor adesão, com potencial de utilização em bebês em situações de maior vulnerabilidade, tais como prematuridade e cardiopatia congênita.

Além disso, com base nos artigos científicos concernentes à vacinação materna, foi possível evidenciar a limitação das tecnologias RSVPreF3 e ResVax. Embora ambas tenham exibido resultados positivos nos desfechos clínicos dos lactentes e na segurança das gestantes, seus estudos apresentaram lacunas que devem ser consideradas na interpretação dos dados favoráveis. Como comprovação dessa lógica, a RSVPreF3 foi associada a maior risco de parto prematuro, o que levou à interrupção de seu desenvolvimento científico. Não somente isso, mas a ResVax também apresentou restrições, não alcançando um critério pré-estabelecido de eficácia. Em contrapartida, no que se refere à RSVPreF, as pesquisas científicas destacaram a recomendação dessa vacina materna como forma de imunização contra o VSR em lactentes e crianças menores de 2 anos, demonstrando um bom perfil de segurança, tolerabilidade e efetividade.

Portanto, conclui-se que os estudos analisados sustentam de maneira consistente o uso do Nirsevimabe e da vacina materna RSVpreF como estratégias seguras e eficazes de imunoprofilaxia contra o vírus sincicial respiratório em pacientes pediátricos, com benefícios substanciais na redução da incidência de infecções do trato respiratório inferior associadas ao VSR, bem como de seus possíveis desfechos graves, hospitalizações e necessidade de atendimentos médicos.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC. Conitec recomenda incorporação de tecnologias para proteger gestantes e bebês do Vírus Sincicial Respiratório [Internet]. 2025 [citado 8 Jul 2025]; Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2025/fevereiro/conitec-recomenda-incorporacao-de-tecnologias-para-proteger-gestantes-e-bebes-do-virus-sincicial-respiratorio>
2. Kfourri RDA, Sadeck LDSR. Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) - 2017. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet]; 2017 [citado 8 Jul 2025]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf
3. Ruiz-Galiana J, Cantón R, Ramos PDL, García-Botella A, Garcia-Lledó A, Hernández-Sampelayo T, et al. Respiratory syncytial virus: A new era. Revista española de quimioterapia [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025];37(2):134–148. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10945101/>
4. Verwey C, Dangor Z, Madhi SA. Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Rationale and Progress to Date. Paediatr Drug [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025];26(2):101-112. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10891269/>
5. Sáfyadi MAP, Kfourri RDA. Imunização passiva com Nirsevimabe para prevenção da doença pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR) em crianças. São Paulo: Sociedade Brasileira de Pediatria [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025]. Disponível em: <https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/imunizacao-passiva-com-nirsevimabe-para-prevencao-da-doenca-pelo-virus-sincicial-respiratorio-vsr-em-criancas/>
6. Sun BW, Zhang PP, Wang ZH, Yao X, He ML, Bai RT, et al. Prevention and Potential Treatment Strategies for Respiratory Syncytial Virus. Molecules [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025];29(3):598. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10856762/>
7. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação medicamento nº 974: Nirsevimabe para a prevenção de infecção do trato respiratório inferior associado ao Vírus Sincicial Respiratório para bebês prematuros ou portadores de comorbidades [Internet]. Brasília (DF): Conitec; 2025 [citado 8 Jul 2025]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio_974_nirvesimabe_virus_sincicial_respiratorio.pdf

8. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Anvisa registra vacina para prevenção de bronquiolite em bebês [Internet]. 2025 [citado 8 Jul 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2024/anvisa-registra-vacina-para-prevencao-de-bronquiolite-em-bebes>
9. Brasil. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação medicamento nº 975: Vacina vírus sincicial respiratório (VSR) A e B (recombinante) em gestantes com 32 a 36 semanas para prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças até os 6 meses de idade [Internet]. Brasília (DF): Conitec; 2025 [citado 8 Jul 2025]. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2025/relatorio-de-recomendacao-no-975-vacina-vsr/view>
10. Garcia M. VSR: Conitec recomenda inclusão de vacina e anticorpo como estratégias de prevenção contra bronquiolite no SUS. G1. 2025 Fev 14 [citado 8 Jul 2025]; Saúde. Disponível em: <https://g1.globo.com/saude/noticia/2025/02/14/vsr-conitec-recomenda-inclusao-de-vacina-contr-bronquiolite-no-sus.ghtml>
11. Blondeau JM. So we now have RSV vaccines. What's our next steps? Expert Rev Respir Med [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025];18(1-2):17-22. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17476348.2024.2331764>
12. Papazisis G, Topalidou X. Maternal Vaccination for the Prevention of Infantile RSV Disease: An Overview of the Authorized, In-Progress, and Rejected Vaccine Candidates. Vaccines (Basel) [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025];12(9):980. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11435746/>
13. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. Cureus [Internet]; 2023 [citado 8 Jul 2025];15(3):e36342. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10111061/>
14. Zhang XL, Zhang X, Hua W, Xie ZD, Liu HM, Zhang HL, et al. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children. World J Pediatr [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025];20(1):11-25. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10828005/>
15. Gonzales T, Bergamasco A, Cristarella T, Goyer C, Wojdyla M, Oladapo A, et al. Effectiveness and Safety of Palivizumab for the Prevention of Serious Lower Respiratory Tract Infection Caused by Respiratory Syncytial Virus: A Systematic Review. Am J Perinatol [Internet]; 2023 [citado 8 Jul 2025]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36452969>

16. Raguž MJ, Božić T, Nikšić T. Is immunization with palivizumab really effective in high-risk children? *J Mother Child* [Internet]; 2023 [citado 8 Jul 2025];26(1):87-92. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36811495/>
17. Sevendal ATK, Hurley S, Bartlett AW, Rawlinson W, Walker GJ. Systematic Review of the Efficacy and Safety of RSV-Specific Monoclonal Antibodies and Antivirals in Development. *Rev Med Virol* [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025];34:e2576. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/rmv.2576>
18. Domachowske JB, Khan AA, Esser MT, Jensen KMS, Takas TBS, Villafana T, et al. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of MEDI8897, an Extended Half-life Single-dose Respiratory Syncytial Virus Prefusion F-targeting Monoclonal Antibody Administered as a Single Dose to Healthy Preterm Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal* [Internet]; 2018 [citado 8 Jul 2025];37(9):p 886-892. Disponível em: https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2018/09000/safety,_tolerability_and_pharmacokinetics_of.9.aspx
19. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med* [Internet]; 2017 [citado 8 Jul 2025];9(388):eaaj1928. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28469033/>
20. Nazir Z, Habib A, Ali T, Singh A, Zulfigar E, Hague MA. Milestone in infant health: unveiling the RSV vaccine's shielding effect for newborns. *Int J Surg* [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025];110(3):1836-1838. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10942166/>
21. Phijffer EW, de Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van der Maas NA, Sturkenboom MC, et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025];5(5):CD015134. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38695784/>
22. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]; 2021 [citado 8 Jul 2025];372:n71. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>
23. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]; 2019 [citado 13 Jul 2025];366: l4898. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31462531/>

24. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.4 (updated August 2023). Cochrane [Internet]; 2023 [citado 13 Jul 2025]. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.
25. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods* [Internet]; 2021[citado 13 Jul 2025];12(1):55-61. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32336025/>
26. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med* [Internet]; 2020 [citado 8 Jul 2025];383(5):415-425. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726528/>
27. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med* [Internet]; 2023 [citado 8 Jul 2025];389(26):2425-2435. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38157500/>
28. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* [Internet]; 2022 [citado 8 Jul 2025];386(9):837-846. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235726/>
29. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med* [Internet]; 2022 [citado 8 Jul 2025];386(9):892-894. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35235733/>
30. Walsh EE, Falsey AR, Scott DA, Gurtman A, Zareba AM, Jansen KU, et al. A Randomized Phase 1/2 Study of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine. *J Infect Dis* [Internet]; 2022 [citado 8 Jul 2025];225(8):1357-1366. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34932102/>
31. Peterson JT, Zareba AM, Fitz-Patrick D, Essink BJ, Scott DA, Swanson KA, et al. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine When Coadministered With a Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine. *J Infect Dis* [Internet]; 2022 [citado 8 Jul 2025];225(12):2077-2086. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637519/>

32. Simões EAF, Center KJ, Tita ATN, Swanson KA, Radley D, Houghton J, et al. Prefusion F Protein-Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]; 2022 [citado 8 Jul 2025];386(17):1615-1626. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35476650/>
33. Baker J, Aliabadi N, Munjal I, Jiang Q, Feng Y, Brock LG, et al. Equivalent immunogenicity across three RSVpreF vaccine lots in healthy adults 18-49 years of age: Results of a randomized phase 3 study. *Vaccine* [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025];42(13):3172-3179. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38616438/>
34. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* [Internet]; 2023 [citado 8 Jul 2025];388(16):1451-1464. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37018474/>
35. Otsuki T, Akada S, Anami A, Kosaka K, Munjal I, Baber J, et al. Efficacy and safety of bivalent RSVpreF maternal vaccination to prevent RSV illness in Japanese infants: Subset analysis from the pivotal randomized phase 3 MATISSE trial. *Vaccine* [Internet]; 2024 [citado 8 Jul 2025];42(22):126041. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38853036/>
36. Madhi SA, Kampmann B, Simões EAF, Zachariah P, Pahud BA, Radley D, et al. Preterm Birth Frequency and Associated Outcomes From the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Trial of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine. *Obstet Gynecol* [Internet]; 2025 [citado 10 Jul 2025];145(2):147-156. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39746206/>
37. Simões EAF, Pahud BA, Madhi SA, Kampmann B, Shittu E, Radley D, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Trial. *Obstet Gynecol* [Internet]; 2025 [citado 8 Jul 2025];145(2):157-167. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39746212/>
38. Schwarz TF, McPhee RA, Launay O, Leroux-Roels G, Talli J, Picciolato M, et al. Immunogenicity and Safety of 3 Formulations of a Respiratory Syncytial Virus Candidate Vaccine in Nonpregnant Women: A Phase 2, Randomized Trial. *J Infect Dis* [Internet]; 2019 [citado 10 Jul 2025];220(11):1816-1825. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31418022/>

39. Schwarz TF, Johnson C, Grigat C, Apter D, Csonka P, Lindblad N, et al. Three Dose Levels of a Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccine Candidate Are Well Tolerated and Immunogenic in a Randomized Trial in Nonpregnant Women. *J Infect Dis* [Internet]; 2022 [citado 10 Jul 2025];225(12):2067-2076. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34146100/>
40. Bebia Z, Reyes O, Jeanfreau R, Kantele A, De Leon RG, Sánchez MG, et al. Safety and Immunogenicity of an Investigational Respiratory Syncytial Virus Vaccine (RSVPreF3) in Mothers and Their Infants: A Phase 2 Randomized Trial. *J Infect Dis* [Internet]; 2023 [citado 10 Jul 2025];228(3):299-310. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10420396/>
41. Hermida N, Ferguson M, Leroux-Roels I, Pagnussat S, Yaplee D, Hua N, et al. Safety and Immunogenicity of Respiratory Syncytial Virus Prefusion Maternal Vaccine Coadministered With Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine: A Phase 2 Study. *J Infect Dis* [Internet]; 2024 [citado 10 Jul 2025];230(2):e353-e362. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38133639/>
42. Dieussaert I, Hyung KJ, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, et al. RSV Prefusion F Protein-Based Maternal Vaccine - Preterm Birth and Other Outcomes. *N Engl J Med* [Internet]; 2024 [citado 10 Jul 2025];390(11):1009-1021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38477988/>
43. Muñoz FM, Swamy GK, Hickman SP, Agrawal S, Piedra PA, Glenn GM, et al. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Fusion (F) Protein Nanoparticle Vaccine in Healthy Third-Trimester Pregnant Women and Their Infants. *J Infect Dis* [Internet]; 2019 [citado 10 Jul 2025];220(11):1802-1815. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31402384/>
44. Fries LF, Cho I, Thomas DN, Wen JL, Spindler MS, Fix AB, et al. Third Trimester Immunization with an Respiratory Syncytial Virus F Protein Vaccine for the Prevention of RSV Lower Respiratory Tract Infection in Infants. *Open Forum Infect Dis*. [Internet]; 2019 [citado 10 Jul 2025];6(Suppl 2):S921–2. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6810251/>
45. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med* [Internet]; 2020 [citado 10 Jul 2025];383(5):426-439. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/327265>