



ARTIGO DE REVISÃO

Estratégias atuais e perspectivas para imunização ativa e passiva contra o vírus sincicial respiratório na infância[☆]

Marcelo Comerlato Scotta a,b,* , Renato Tetelbom Stein a,b

^a Hospital Moinhos de Vento, Responsabilidade Social, Porto Alegre, RS, Brasil

^b Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Escola de Medicina, Porto Alegre, RS, Brasil

Recebido em 2 de outubro de 2022; aceito em 4 de outubro de 2022

PALAVRAS-CHAVE

Anticorpo monoclonal;
Criança;
Gestantes;
Vacinas;
Vírus sincicial respiratório

Resumo

Objetivos: Apesar do impacto global da infecção por vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças, apenas um anticorpo monoclonal (palivizumabe) é aprovado para uso clínico. No entanto, os avanços no conhecimento da imunologia do VSR podem viabilizar em poucos anos o desenvolvimento de novas vacinas e anticorpos monoclonais seguros e eficazes. O objetivo desta revisão é resumir os dados disponíveis sobre imunizações passivas e ativas aprovadas e em desenvolvimento contra o VSR na infância e na gestação.

Fonte dos dados: Uma revisão não sistemática sobre imunoprofilaxia contra VSR na infância e gestação foi realizada no PubMed, path.org e registros de ensaios clínicos, sem restrições de idioma, até setembro de 2022.

Síntese dos dados: Três anticorpos monoclonais e 17 candidatos a imunização ativa estão em desenvolvimento em estudos clínicos de fase 1 a 3. Em relação ao primeiro grupo, o nirsevimabe é um monoclonal de meia-vida prolongada cuja aprovação para uso clínico está prevista para os próximos meses. Entre as vacinas em desenvolvimento, seis técnicas estão sendo utilizadas: subunidade proteica, partículas virais, vírus vivos atenuado, vetor viral recombinante, quimérica e mRNA. As duas primeiras abordagens estão sendo testadas principalmente na gravidez, enquanto as demais estão sendo desenvolvidas para a população pediátrica.

Conclusões: A aprovação de anticorpos monoclonais de meia-vida estendida é o próximo avanço esperado na prevenção ao VSR, embora os custos possam ser uma barreira para sua implementação. Em relação às imunizações ativas, a vacinação materna e infantil são estratégias complementares e há muitos candidatos promissores em estudos clínicos usando diferentes plataformas.

0021-7557/© 2022 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2022.10.004>

[☆] Como citar este artigo: Scotta MC, Stein RT. Current strategies and perspectives for active and passive immunization against Respiratory Syncytial Virus in childhood. J Pediatr (Rio J). 2023;99(S1):S4-S11.

* Autor para correspondência:

E-mails: marcelo.scotta@hmv.org.br; marcelo.scotta@pucrs.br (M.C. Scotta).

0021-7557/© 2022 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome da Sociedade Brasileira de Pediatria. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

O vírus sincicial respiratório (VSR) é o principal agente causador de internações por infecção do trato respiratório inferior (ITRI) em crianças, principalmente as relacionadas a bronquiolite e pneumonia. Ao contrário das mudanças epidemiológicas observadas em doenças imunopreveníveis nas últimas décadas, o impacto das ITRIs secundárias ao VSR permanece relativamente inalterado. Em crianças com menos de 5 anos, as estimativas anuais do impacto global de ITRI relacionada ao VSR é de 33 milhões, com 3,6 milhões de hospitalizações e 26.300 óbitos hospitalares. A maior incidência de hospitalização ocorre abaixo dos 6 meses de idade, e estima-se que aproximadamente 99% das mortes ocorram em países de baixa e média renda.¹⁻⁴ Alguns grupos são particularmente vulneráveis, como prematuros, portadores de cardiopatia congênita, displasia broncopulmonar, síndromes genéticas e doenças neuromusculares.⁵ O impacto das ITRI por VSR ocasionando hospitalizações e mortes também tem sido cada vez mais reconhecida em idosos.⁶ Os critérios de vigilância epidemiológica mais comumente utilizados são feitos com base na detecção do vírus influenza, o que restringe o real reconhecimento do impacto e sazonalidade relacionados ao VSR.⁷

Reduções acentuadas na incidência de ITRIs em decorrência do VSR foram relatadas em vários países durante os períodos de distanciamento social mais controlado, com as restrições de atividades para mitigar a pandemia de COVID-19.⁸⁻¹¹ Apesar das evidências epidemiológicas robustas da eficácia das medidas não farmacológicas no controle da disseminação do VSR, a manutenção desses esforços não é factível e a incidência de ITRIs relacionadas ao VSR aumentou significativamente logo após a retomada das atividades habituais na maioria dos países.^{12,13}

Espera-se que um esquema de imunoprofilaxia eficaz seja a principal medida de saúde pública com potencial de ter impacto protetor significativo nas infecções causadas por VSR em lactentes. Apesar da necessidade de novas intervenções e grande investimento para desenvolver imunizações seguras e eficazes contra o VSR nas últimas décadas, apenas a imunização passiva por meio do anticorpo monoclonal palivizumabe está atualmente aprovada. Entretanto, há uma perspectiva de ao menos um anticorpo monoclonal de meia-vida longa (nirsevimabe) ser aprovado para o uso clínico em breve.¹⁴

A resposta imune ao VSR é uma das barreiras mais importantes para o desenvolvimento de imunizações ativas. A resposta imune natural contra o VSR é parcial e incompleta. Embora haja mais preocupações com indivíduos em grupos de alto risco para gravidade, há muitos dados epidemiológicos disponíveis reforçando que as reinfeções ocorrem ao longo da vida, inclusive pela mesma cepa.^{15,16}

Estrutura do VSR

O VSR é um vírus RNA de sentido negativo de fita simples que pertence à família Paramyxoviridae, subfamília Pneumovirinae. Seus dois subtipos antigênicos, A e B, circulam simultaneamente anualmente e exibem muitas divergências genômicas. Dentre as oito proteínas estruturais do VSR, três são glicoproteínas de superfície - pequenas hidrofóbicas (SH), de fixação (G) e de fusão (F); as duas últimas são muito importantes para a resposta imune contra o VSR e sua patogênese.¹⁷ A glicoproteína F é o alvo mais promissor no desenvolvimento de vacinas e anticorpos monoclonais em decorrência de seu papel crucial na entrada viral em células humanas, apresentando vários sí-

tios antigênicos com potencial para induzir anticorpos neutralizantes (bastante conservado nos subtipos A e B). A glicoproteína F tem duas conformações, uma de pré-fusão e outra de pós-fusão.¹⁵ Após a ligação do VSR à célula alvo, a glicoproteína F muda irreversivelmente da primeira para a segunda conformação, o que envolve mudanças estruturais importantes que levam à perda de muitos sítios antigênicos importantes, como Ø e V.18 Por essas razões, a glicoproteína F pré-fusão (pré-F) é o alvo mais promissor para indução de anticorpos neutralizantes. O conhecimento do maior potencial da glicoproteína pré-F em comparação com a glicoproteína F pós-fusão (pós-F) para indução da resposta imune revolucionou a perspectiva de obtenção da vacina VSR. Apesar de os anticorpos neutralizantes contra as glicoproteínas G e F (pré-F e pós-F) terem sido associados à proteção em estudos clínicos, ainda não foi definido um correlato preciso de proteção.¹⁸

História do desenvolvimento da vacina contra o VSR

Na década de 1960, uma vacina inativada com formalina contra o VSR, inicialmente bem tolerada, foi associada ao aumento da gravidade do VSR em lactentes vacinados sem infecção prévia por VSR, o que levou a um importante aumento do risco de hospitalizações (foi relacionado a dois óbitos).¹⁹ Muitas hipóteses foram consideradas para resultados tão desfavoráveis; a ideia central é de que houve ativação do complemento e uma polarização Th2 da resposta imune.²⁰ Esses achados impuseram algumas dificuldades no desenvolvimento da vacina VSR relacionadas a questões de segurança, especialmente em populações sem imunidade prévia contra o VSR. Além desses resultados desapontadores, fatores mencionados anteriormente, como dados epidemiológicos com base na vigilância da influenza, a evolução do entendimento da resposta imune, acrescidos da falta de um modelo animal ideal (uma vez que os camundongos não são suscetíveis ao VSR) podem ser listados como barreiras extras ao desenvolvimento de uma vacina contra esse agente nas últimas décadas.^{14,15}

Um avanço importante em relação às imunizações ativas foi o estudo PREPARE, um ensaio clínico de fase 3 de vacina materna de nanopartículas de proteína VSR pré-F. Um total de 4.636 gestantes com idade gestacional de 28 a 36 semanas foram randomizadas na proporção de 2:1 para receber uma única dose intramuscular de vacina ou placebo. O estudo não atingiu o objetivo primário estimado para eficácia, que era de redução de ao menos 50% em infecções do trato respiratório inferior identificada por médicos e associada ao VSR, nos primeiros 90 dias de vida. No entanto, apesar de os desfechos gerais não terem sido atendidos (eficácia da vacina foi de 39,4%; intervalo de confiança de 97,52% [IC], -1,0%-63,7%), a eficácia em lactentes da África do Sul foi estatisticamente significativa (eficácia da vacina de 57,0%; IC de 95% 32,7%-72,5%). Embora as razões para as diferenças de eficácia entre os participantes da África do Sul e os de outros países tenham sido motivo de amplo debate, esse foi o primeiro estudo a mostrar a eficácia de uma vacina materna contra o VSR em algum subgrupo de participantes.²¹

Várias estratégias de imunizações ativas estão atualmente em estudos clínicos, que incluem imunização materna, vetor viral, vacinas de subunidades, vacinas quiméricas e vivas atenuadas.^{14,15}

O principal objetivo desta revisão é descrever o *status* atual e as perspectivas das imunizações ativa e passiva contra o VSR.

Métodos

Uma revisão não sistemática foi realizada para descrever as estratégias atuais e futuras de imunização infantil contra o VSR, visando vacinas e anticorpos monoclonais aprovados para uso clínico ou aqueles candidatos em desenvolvimento por meio de estudos de fase clínica. A busca de dados foi realizada no PubMed, nos registros de ensaios clínicos e no *PATH VSR Vaccine and mAb snapshot* (última atualização em 09 de setembro de 2022), incluindo imunizações em menores de 18 anos ou na gestação, sem restrições de idioma (até 10 de setembro de 2022).²² Estudos sobre vacinas ou intervenção com imunoprotexia em idosos estão além do escopo desta revisão e não serão detalhados ao longo deste manuscrito.

Estratégias gerais

A evolução no conhecimento sobre a resposta imune contra o VSR, bem como o crescente reconhecimento da carga da doença por VSR, levaram a um aumento importante no número de candidatos promissores para imunização ativa e passiva. A estratégia ideal para proteger especialmente lactentes e pré-escolares inclui uma combinação de abordagens, como imunização ativa e passiva. Para lactentes com menos de 6 meses de idade, a imunização materna de gestantes propõe vacinas à base de proteínas usando ambas as subunidades de vacinas contendo pré-F estabilizado, ou partículas semelhantes a vírus contendo proteína F. Para crianças maiores, a imunização ativa com vacinas vivas com vírus atenuado, vacinas quiméricas ou baseadas em vetores recombinantes são as principais estratégias. A segurança e eficácia das vacinas de mRNA contra o SARS-CoV-2 também reforçaram o potencial dessa plataforma como uma estratégia viável para a vacinação do VSR durante a infância.²³ A vacina ideal deve prevenir não só a gravidade, mas também reduzir a transmissão.

Apesar de o desenvolvimento de imunização ativa para gestantes e lactentes ser um dos principais objetivos para controlar a carga de ITRI relacionada ao VSR em lactentes, o uso de anticorpos monoclonais continuará a ter um papel como estratégia complementar. Os anticorpos transplacentários são transferidos principalmente no terceiro trimestre de gestação e os prematuros, um dos grupos de maior risco, não podem ser protegidos pela imunização materna. Além disso, a sazonalidade do VSR pode não coincidir com o período de maior proteção da vacinação materna, tornando o uso do anticorpo monoclonal uma opção interessante para cobrir o período de maior risco do ano em situações nas quais outras formas de imunização não são viáveis. Atualmente, existem 17 vacinas e três anticorpos monoclonais em ensaios clínicos em andamento ou concluídos, conforme demonstrado na [tabela 1](#). Na [figura 1](#), é resumido o panorama dos principais grupos de vacinas em todos os estudos pré-clínicos e clínicos para as diferentes populações alvo.^{14-16,22}

Imunização materna ativa

Extensas evidências epidemiológicas destacam o potencial da vacinação materna para proteção de lactentes em doenças como coqueluche, gripe e COVID-19.²⁴ Para prevenção do VSR, o objetivo é promover reforço na imunidade prévia ao VSR por meio da vacinação de gestantes.

Vacinas baseadas em partículas

Esse grupo de vacinas está em fase inicial de desenvolvimento, mas tem o potencial de induzir uma resposta imune potente, pois pode exibir vários antígenos usando nanopartículas baseadas na proteína F. Como mencionado, o estudo PREPARE foi o primeiro a relatar a eficácia de uma vacina materna contra o VSR no subgrupo de bebês sul-africanos, apesar de o desfecho primário de eficácia nos grupos gerais de participantes não ter sido atingido.²¹ Além disso, um estudo de fase 1 está sendo realizado em mulheres adultas saudáveis com o V-306, um candidato com base no antígeno do sítio II da proteína F do VSR, ainda sem resultados disponíveis.¹⁴

Subunidade proteica

Em decorrência da experiência anterior de indução pela vacina inativada de doença respiratória exacerbada em crianças sem imunidade prévia ao VSR, as potenciais vacinas que utilizam essa plataforma foram concebidas para gestantes e idosos. Várias tentativas de desenvolver uma vacina de subunidade usando pós-F falharam anteriormente. Atualmente, a maioria dos candidatos é baseada no antígeno pré-F estabilizado. O estudo de fase 1 avaliando o candidato DS-Cav1 à subunidade pré-F foi publicado em 2021. Noventa e cinco adultos saudáveis foram inscritos para avaliação de segurança e imunogenicidade de três doses diferentes (50, 150 e 500 µg) e comparação de doses únicas *versus* duas doses (12 semanas de intervalo), com ou sem adjuvante hidróxido de alumínio. DS-Cav1 mostrou-se seguro e bem tolerado. Além disso, a vacina induziu um reforço robusto e sustentável nos anticorpos neutralizantes acima da linha de base por pelo menos 44 semanas, independentemente da dose, do número de injeções e do uso de adjuvantes. Esses resultados reforçam o potencial desta vacina para fornecer proteção contra o RSV durante toda uma temporada viral.²⁵

RSVpreF3, uma vacina materna usando proteína pré-F, já está com estudos de fase 3 (*Grace trial*). No entanto, embora em fases anteriores tenha demonstrado obter altos títulos de anticorpos neutralizantes, a inclusão de sujeitos nesse estudo foi interrompida em fevereiro de 2022, em razão de um sinal de segurança.¹⁴

Um terceiro candidato é uma vacina de subunidade F de preferência estabilizada por RSV (RSVpreF). No estudo de fase 2b, o RSVpreF foi comparado administrado separadamente e coadministrado com Tdap, com ou sem adjuvante, em mulheres adultas saudáveis não gestantes. A vacina se revelou segura e bem tolerada. As respostas imunes contra tétano e difteria não foram inferiores quando coadministrado com Tdap, embora para coqueluche os critérios de não inferioridade não tenham sido atendidos. O estudo de fase 3 do RSVpreF em gestantes começou em 2021, e o recrutamento ainda está em andamento.²⁶

Imunização pediátrica ativa

Vacina viva atenuada

Esse tem sido um dos grupos de vacinas mais promissor para bebês e crianças mais velhas, uma vez que foram desenvolvidos para induzir uma resposta imune robusta por meio de uma infecção local atenuada, estimulando o sistema imunológico humoral e celular. Além disso, as vacinas vivas atenuadas não foram associadas ao aumento da gravidade da doença por VSR, embora tenham sido relacionadas à doença de via aérea superior.

Tabela 1 Sumário dos imunizantes contra o VSR em crianças e gestantes sendo avaliados em estudos clínicos

Grupo	Imunizante	Fabricante	População alvo	Alvo viral	Rota de administração	Fase clínica	Número de registro do ensaio clínico (clinicaltrials.gov)	Resultados
Partícula Subunidade proteica	V-306	Viometix	Gestantes	V-306	IM	1 (em andamento)	NCT04519073	Não disponíveis
	DS-Cav1	NIH/NIAID	Gestantes	Pré-F	IM	1 (concluída)	NCT03049488	Segura e bem tolerada, com indução de anticorpos neutralizantes por mais de 44 semanas
	RSVpref3	GlaxoSmithKline	Gestantes	Pré-F3	IM	2 (concluída) e 3 (interrompida)	NCT04126213 NCT04605159	Indução potente de anticorpos neutralizantes e passagem transplacentária de anticorpos na fase 2. Interrompida por um sinal de segurança na fase 3
Vacinas vivas atenuadas	RSVprefF	Pfizer	Gestantes	Pré-F	IM	2b (concluída) 3 (em andamento)	NCT04785612 NCT04424316	Segura e bem tolerada
	VAD00001	Sanofi Pasteur	Pediátrica	Todas as proteínas virais	IN	1 e 2 (em andamento)	NCT04491877 NCT04491877	Não disponíveis
	RSV 6120/ΔNS1	NIAID	Pediátrica	Todas as proteínas virais	IN	1 (em andamento)	NCT03596801	Não disponíveis
	RSV 6120/F1/G2/ΔNS1	NIAID	Pediátrica	Todas as proteínas virais	IN	1 (em andamento)	NCT03596801	Não disponíveis
	RSV 6120/ΔNS2/1030s	NIAID	Pediátrica	Todas as proteínas virais	IN	1 (em andamento)	NCT03387137 NCT03916185	Não disponíveis
	RSV LID/ΔM2-2/1030s	NIAID e Sanofi Pasteur	Pediátrica	Todas as proteínas virais	IN	1 (em andamento)	NCT04520659	Não disponíveis
	RSV ΔNS2/ Δ1313 / I1314L	NIAID	Pediátrica	Todas as proteínas virais	IN	1 (concluída) 2 (em andamento)	NCT03916185 NCT01893554 NCT03916185	Segura e imunogênica
	IT-RSVΔG	Intravacc	Pediátrica	Todas as proteínas virais	IN	1 (concluída)	NTR7173	Segura e bem tolerada
	MV-012-968	Meissa	Pediátrica	Todas as proteínas virais	IN	1 e 2 (em andamento)	NCT04909021 NCT04690335	Não disponíveis
	RSV-MinL4-0	Codagenix	Pediátrica	Todas as proteínas virais.	IN	1 (em andamento)	NCT04919109	Não disponíveis
Vetor viral recombinante	Ad26.RSV.pre-F	Johnson & Johnson	Pediátrica	Pré-F	IM	2 (concluída)	NCT03606512	Segura e imunogênica
Quimérica	rBCG-N-hRSV	Pontificia Universidad Católica de Chile	Pediátrica	N	ID	1 (concluída)	NCT03213405	Segura
	SeV-RSV	NIAID	Pediátrica	F	IN	1 (concluída)	NCT03473002	Segura

Tabela 1 (Continuação)

Grupo	Imunizante	Fabricante	População alvo	Alvo viral	Rota de administração	Fase clínica	Número de registro do ensaio clínico (clinicaltrials.gov)	Resultados
mRNA	mRNA-1345	Moderna	Pediátrica	Pré-F	IM	1 (em andamento)	NCT04528719	Não disponíveis
Anticorpos monoclonais	Nirsevimab	AstraZeneca e Sanofi Pasteur	Pediátrica (pré-termo e termo)	Site Ø (pré-F)	IM	3 (concluída)	NCT03959488 NCT03979313	Redução de 74,1% (IC 95% de 49,6%-87,4%) em atendimentos médicos ligados ao VSR
	Clesrovimab	Merck	Pediátrica (pré-termo e termo)	Site IV (pré e pós-F)	IM ou EV	2a (concluída) 2b/3 (em andamento)	NCT03524118 NCT04938830 NCT04767373	Redução de doença sintomática
	RSM-01	Bill and Melinda Gates Medical Research Institute	Pediátrica	Site Ø (pré-F)	IM ou EV	1 (em andamento)	NCT05118386	Não disponíveis

EV, endovenoso; ID, intradérmica; IM, intramuscular; IN, intranasal.

Elas são administradas por via intranasal, o que parece ser uma vantagem também do ponto de vista de aceitação por parte das família e das crianças. Há nove candidatas atualmente em estudos clínicos de fase 1 e 2. Em uma análise de sete ensaios de fase 1 em 239 bebês com idade entre 6 e 24 meses, avaliando cinco vacinas em desenvolvimento que induziram resposta de anticorpos neutralizantes em $\geq 80\%$ entre os vacinados, a eficácia na redução de episódios de doença respiratória aguda por VSR que necessitava tratamento médico foi de 67% (IC 95%, 24%-85%), com redução de atendimento médico por ITRI causada por VSR de 88% (IC 95%, -9%-99%; $P = 0,04$). Um aumento de quatro vezes nos níveis de anticorpos neutralizantes foi fortemente associado à proteção contra ambos os desfechos clínicos já mencionados.²⁷

Vacina de vetor viral recombinante

Esse grupo de vacinas foi amplamente utilizado contra o SARS-CoV-2 e consiste no uso de vírus com replicação deficiente aos genes do RSV. Sua justificativa é induzir a imunidade humoral e celular. Para crianças, o principal candidato é o Ad26.RSV.pré-F, que utiliza um vetor adenoviral para expressão da proteína F de perfusão. Os resultados da fase 2 do estudo em lactentes previamente soropositivos para VSR no segundo ano de vida mostraram que o Ad26.RSV.pré-F foi seguro e imunogênico. Um segundo estudo semelhante de fase 2 em crianças previamente soronegativas para o VSR, também com idades entre 12 e 24 meses, também está sendo realizado, mas ainda não tem resultados disponíveis.¹⁴

Vacina química

A principal característica desse grupo de vacinas é a expressão da proteína RSV em vírus ou bactérias com perfis de segurança e apresentação de antígenos mais favoráveis, em comparação com vacinas em base em vetores. Um desses potenciais candidatos é baseado na proteína N recombinante de BCG via administração intradérmica (rBCG-N-hRSV); essa vacina se mostrou segura e imunogênica no estudo de fase 1 em adultos saudáveis.²⁸ O segundo candidato é o SeVRSV, uma vacina à base de vírus Sendai (SeV), o qual é eficiente para replicação do gene que carrega a proteína de fusão (F) do VSR. Essa vacina mostrou-se segura em estudos de fase 1 em que foi administrada por via intranasal para adultos saudáveis.²⁹

Vacina de mRNA

O sucesso da vacina de mRNA contra o SARS-CoV-2 torna o uso dessa plataforma uma opção muito interessante para o desenvolvimento de vacinas contra o RSV.²³ É interessante ressaltar que estudos anteriores identificando o RSV pré-F como o antígeno de vacina preferencial alavancaram o desenvolvimento da vacina SARS-CoV-2 com base em mRNA.³⁰ Atualmente, um estudo de fase 1 com a vacina mRNA-1345, que codifica o VSR pré-F estabilizado, está em andamento em mulheres saudáveis em idade fértil, idosos e crianças soropositivas para VSR (de 12 a 59 meses); esses resultados são esperados para 2023. Como benefício adicional, o uso de vacinas de mRNA contra RSV têm potencial para ser combinado com vacinas de mRNA contra SARS-CoV-2 e influenza, atualmente em teste em adultos.¹⁴

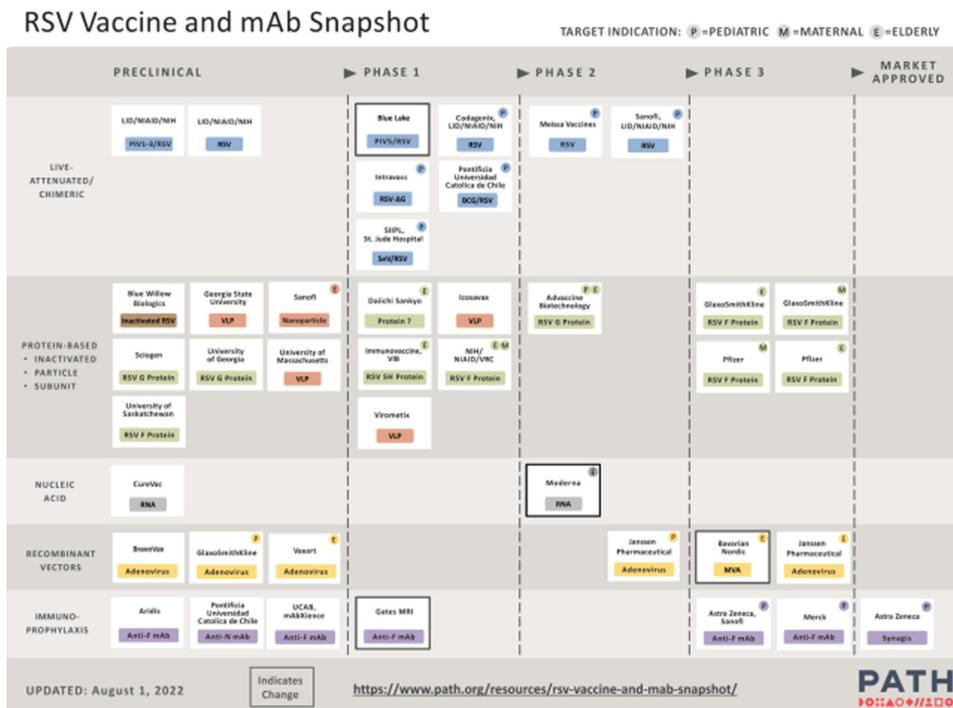


Figura 1 Principais vacinas e anticorpos monoclonais contra o VSR em desenvolvimento.²²

* Adaptado de <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>. Reproduzido com permissão da Path.

Imunização passiva

Atualmente, o palivizumabe (Synagis®) é o único anticorpo monoclonal aprovado e utilizado clinicamente nas últimas décadas. A eficácia e segurança do palivizumabe foi demonstrada em três ensaios clínicos randomizados, controlados por placebo. Uma metanálise de 2.831 recém-nascidos de alto risco (gestação pré-termo ≤ 35 semanas, displasia broncopulmonar e cardiopatia congênita) mostrou que o uso de palivizumabe não estava relacionado ao aumento do risco de eventos adversos e foi associado à redução de hospitalizações relacionadas ao VSR de 101 para 50/1.000 (risco relativo [RR] 0,49; IC 95% 0,37-0,64) e para reduções nas internações em unidades de terapia intensiva pediátrica de 34 para 17/1.000 (RR 0,5; IC 95% 0,3-0,81).³¹ O palivizumabe vem sendo utilizado em muitos países e, embora as indicações possam variar, a maioria inclui displasia broncopulmonar, cardiopatia congênita e prematuros nascidos com idade gestacional ≤ 28 semanas e 6 dias. Em estudos de vigilância pós-licenciamento, a eficácia do palivizumabe foi semelhante, embora o impacto varie em diferentes cenários.³² A inclusão de prematuros nascidos entre 29 e 34 semanas de idade gestacional tem sido motivo de debate. Em 2014, a American Academy of Pediatrics alterou a política, restringindo o uso neste último grupo.³³ Apesar de não ser um achado uniforme, alguns estudos sugerem aumento na hospitalização relacionada ao VSR entre lactentes nascidos na faixa de idade gestacional em que o uso de palivizumabe foi restrito.³⁴⁻³⁶ Esse debate sobre uso mais restritivo reforça que, apesar da eficácia e eficácia demonstradas do palivizumabe, a necessidade de administração mensal e os custos ainda são importantes barreiras para sua adoção universal, especialmente em países em desenvolvimento e em lactentes sem fatores de risco.¹⁶

Outros dois candidatos a anticorpos monoclonais não superaram etapas prévias de estudos clínicos. O motavizumabe não

demonstrou ser superior ao palivizumabe e foi relacionado a maior incidência de erupções cutâneas em estudos de fase 3.³⁷ O desenvolvimento de suptavumabe também foi descontinuado porque não atendeu aos desfechos de ensaios clínicos de eficácia em estudos de fase 3, principalmente em decorrência de falta de atividade contra cepas de subtipo B do VSR.³⁸

O nirsevimabe tem estudos de fase 3 que indicam ser o mais promissor desses novos anticorpos monoclonais de meia-vida longa. Ele tem foco no sítio 0 da proteína F, com proposta de dose única para proteção durante toda a temporada, e é um candidato promissor para a imunoprofilaxia do VSR. Em 2020, um ensaio clínico fase 2b, randomizado e controlado por placebo, avaliou o nirsevimabe em dose única intramuscular de 50 mg em 1.453 prematuros saudáveis nascidos com idade gestacional entre 29 e 34 semanas e 6 dias e relatou redução no risco de hospitalização por VSR de 78,4% (IC 95% de 51,9-90,3), mantida durante os 150 dias após a administração da dose.³⁹ Em 2022, um ensaio clínico de fase 3, randomizado, controlado por placebo, avaliando a eficácia do nirsevimabe em 1.490 prematuros tardios (pelo menos 35 semanas de idade gestacional) ou recém-nascidos a termo relatou uma redução de 74,1% (IC 95% de 49,6-87,1) nos atendimentos médicos relacionados à infecção do trato respiratório inferior por VSR, o principal desfecho do estudo.⁴⁰ Em relação à segurança, nenhum desses estudos identificou aumento nos eventos adversos em indivíduos que receberam nirsevimabe em comparação com placebo. Com base nesses resultados promissores, espera-se que o nirsevimabe obtenha aprovação regulatória para uso clínico em 2023, possivelmente sendo a primeira intervenção eficaz para o VSR, desde o aparecimento do palivizumabe.^{14,38,40}

O clesrovimabe (MK-1654) é outro candidato a anticorpo monoclonal, com similaridades ao nirsevimabe e com alvo no sítio IV da proteína F. O recrutamento para esse estudo de fase 2a foi concluído, e a fase 2b/3 foi iniciada, com previsão para ser concluída em 2024.

Todas essas novas opções em desenvolvimento podem ajudar a reduzir custos e ampliar a acessibilidade, pois esse é um dos principais pontos relacionados à utilização dos anticorpos monoclonais. Espera-se que o RSM-01, que está em fase 1, custe significativamente menos do que os anticorpos monoclonais atuais. Por fim, o desenvolvimento de um palivizumabe biossímilar, bem como sua administração por via nasal, ambos em ensaios clínicos ainda sem resultados, podem ajudar a diminuir custos e ampliar a acessibilidade, especialmente em países de renda mais baixa, exatamente em locais onde a morbimortalidade relacionada ao VSR é maior.¹⁴

Conclusões

Apesar do grande impacto das vacinas na epidemiologia das doenças infecciosas para crianças nas últimas décadas, o impacto das ITRIs relacionadas ao VSR permaneceu inalterada. Vários desafios, particularmente aqueles relacionados à resposta imune a esse agente, dificultaram muito o progresso para alcançar uma imunoprevenção consistente da infecção pelo VSR. Nos últimos anos, vários avanços foram feitos no que diz respeito ao entendimento da imunogenicidade das potenciais vacinas contra o VSR pelo potencial imunogênico da conformação pré-F da glicoproteína F, tornando mais viável o desenvolvimento de uma imunização ativa efetiva e de longa duração nos próximos anos. Espera-se que várias dessas estratégias atualmente em desenvolvimento sejam complementares, com a vacinação em lactentes associada à imunização em gestantes, a fim de proteger os lactentes nos primeiros meses de vida. Para prematuros, o uso de anticorpos monoclonais é a principal estratégia preventiva, pois os anticorpos transplacentários são transferidos para o feto durante o terceiro trimestre da gestação. Atualmente, apenas a imunização passiva com palivizumabe está disponível na prática clínica, com a duração da proteção e os custos elevados como barreiras importantes para que se obtenha um alto impacto na epidemiologia do VSR.

A perspectiva de imunização ativa efetiva do VSR nos próximos anos é promissora, embora a realidade imediata para a maioria dos países seja ainda o uso de anticorpos monoclonais para grupos de alto risco. Em um cenário otimista de novas intervenções mais eficazes, duradouras e acessíveis estarem disponíveis somente em um período que deve variar entre três e cinco anos, o conhecimento da epidemiologia local e da sazonalidade é muito importante para orientar o uso racional dos recursos.

Conflitos de interesse

O autor Renato T. Stein declara que participou dos Advisory Boards das seguintes empresas: Abbvie, SANOFI, Pfizer e AstraZeneca, mas que as referidas participações não influenciam na redação deste artigo.

Referências

- Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EA, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390:946-58.
- Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375:1545-55.
- Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:556-69.
- Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:2047-64.
- Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, Madhi SA, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Health*. 2017;5:e984-e991. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2017;5:e1190.
- Shi T, Denouel A, Tietjen AK, Campbell I, Moran E, Li X, et al. Global Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Respiratory Infection in Older Adults in 2015: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis*. 2020;222:S577-S583.
- Kim L, Rha B, Abramson JS, Anderson LJ, Byington CL, Chen GL, et al. Identifying Gaps in Respiratory Syncytial Virus Disease Epidemiology in the United States Prior to the Introduction of Vaccines. *Clin Infect Dis*. 2017;65:1020-5.
- Friedrich F, Ongaratto R, Scotta MC, Veras TN, Stein RT, Lumertz MS, et al. Early Impact of Social Distancing in Response to Coronavirus Disease 2019 on Hospitalizations for Acute Bronchiolitis in Infants in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2021;72:2071-5.
- Varela FH, Sartor ITS, Polese-Bonato M, Azevedo TR, Kern LB, Fazolo T, et al. Rhinovirus as the main co-circulating virus during the COVID-19 pandemic in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2022:S0021-7557(22)00044-4.
- Yeoh DK, Foley DA, Minney-Smith CA, Martin AC, Mace AO, Sika-zwe CT, et al. Impact of Coronavirus Disease 2019 Public Health Measures on Detections of Influenza and Respiratory Syncytial Virus in Children During the 2020 Australian Winter. *Clin Infect Dis*. 2021;72:2199-202.
- Nolen LD, Seeman S, Bruden D, Klejka J, Desnoyers C, Tiesinga J, et al. Impact of Social Distancing and Travel Restrictions on Non-Coronavirus Disease 2019 (Non-COVID-19) Respiratory Hospital Admissions in Young Children in Rural Alaska. *Clin Infect Dis*. 2021;72:2196-2198.
- Eden JS, Sikazwe C, Xie R, Deng YM, Sullivan SG, Michie A, et al. Off-season RSV epidemics in Australia after easing of COVID-19 restrictions. *Nat Commun*. 2022;13:2884.
- Bardsley M, Morbey RA, Hughes HE, Beck CR, Watson CH, Zhao H, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in England during the COVID-19 pandemic, measured by laboratory, clinical, and syndromic surveillance: a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis*. 2022:S1473-3099(22)00525-4.
- Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardaji A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2022:S1473-3099(22)00291-2. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00291-2. Epub ahead of print.
- Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, Peeples ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;125:36-46.
- Ananworanich J, Heaton PM. Bringing Preventive RSV Monoclonal Antibodies to Infants in Low- and Middle-Income Countries: Challenges and Opportunities. *Vaccines (Basel)*. 2021;9:961.
- McLellan JS, Yang Y, Graham BS, Kwong PD. Structure of respiratory syncytial virus fusion glycoprotein in the postfusion con-

- formation reveals preservation of neutralizing epitopes. *J Virol*. 2011;85:7788-96.
18. Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, Joyce MG, Kanekiyo M, Kumar A, et al. Prefusion F-specific antibodies determine the magnitude of RSV neutralizing activity in human sera. *Sci Transl Med*. 2015;7:309ra162.
 19. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol*. 1969;89:449-63.
 20. Polack FP, Teng MN, Collins PL, Prince GA, Exner M, Regele H, et al. A role for immune complexes in enhanced respiratory syncytial virus disease. *J Exp Med*. 2002;196:859-65.
 21. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EA, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med*. 2020;383:426-39.
 22. PATH. [cited 2022 Sep 10]. Available from: <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>
 23. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383:2603-15.
 24. Etti M, Calvert A, Galiza E, Lim S, Khalil A, Le Doare K, et al. Maternal vaccination: a review of current evidence and recommendations. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:459-74.
 25. Ruckwardt TJ, Morabito KM, Phung E, Crank MC, Costner PJ, Holman LA, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of the respiratory syncytial virus prefusion F subunit vaccine DS-Cav1: a phase 1, randomised, open-label, dose-escalation clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2021;9:1111-20.
 26. 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*. 2022;225:2077-86.
 27. Karron RA, Atwell JE, McFarland EJ, Cunningham CK, Muresan P, Perlowski C, et al. Live-attenuated Vaccines Prevent Respiratory Syncytial Virus-associated Illness in Young Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:594-603.
 28. Abarca K, Rey-Jurado E, Muñoz-Durango N, Vázquez Y, Soto JA, Gálvez NM, et al. Safety and immunogenicity evaluation of recombinant BCG vaccine against respiratory syncytial virus in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase I clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100517.
 29. Scaggs Huang F, Bernstein DI, Slobod KS, Portner A, Takimoto T, Russell CJ, et al. Safety and immunogenicity of an intranasal sendai virus-based vaccine for human parainfluenza virus type I and respiratory syncytial virus (SeVRSV) in adults. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:554-9.
 30. Corbett KS, Edwards DK, Leist SR, Abiona OM, Boyoglu-Barnum S, Gillespie RA, et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;586:567-71.
 31. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group, ed. Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(4):CD006602
 32. Moore HC, de Klerk N, Richmond PC, Fathima P, Xu R, Keil AD, et al. Effectiveness of Palivizumab against Respiratory Syncytial Virus: Cohort and Case Series Analysis. *J Pediatr*. 2019;214:121-7.e1.
 33. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134:415-20.
 34. Zembles TN, Bushee GM, Willoughby RE. Impact of American Academy of Pediatrics Palivizumab Guidance for Children ≥29 and <35 Weeks of Gestational Age. *J Pediatr*. 2019;209:125-9.
 35. Fergie J, Goldstein M, Krilov LR, Wade SW, Kong AM, Brannman L. Update on respiratory syncytial virus hospitalizations among U.S. preterm and term infants before and after the 2014 American Academy of Pediatrics policy on immunoprophylaxis: 2011-2017. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17:1536-45.
 36. Rajah B, Sánchez PJ, Garcia-Maurino C, Leber A, Ramilo O, Mejias A. Impact of the Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis against Respiratory Syncytial Virus Infection: A Single Center Experience. *J Pediatr*. 2017;181:183-8.e1.
 37. Carbonell-Estrany X, Simões EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics*. 2010;125:e35-51.
 38. Simões EA, Forleo-Neto E, Geba GP, Kamal M, Yang F, Cicirello H, et al. Suptavumab for the Prevention of Medically Attended Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Infants. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e4400-e4408.
 39. 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*. 2020;383:415-25.
 40. Hammit 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*. 2022;386:837-46.