

Capítulo 07

ESTRATÉGIAS ATUAIS E FUTURAS PARA A PREVENÇÃO DA INFECÇÃO GRAVE PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

ANA CLARA VALENTE DE LIMA MELO¹
INARA LOURENÇO LEITÃO¹
MILLENA MEDEIROS MAUX LESSA¹
DÉLIA MARIA DE MOURA LIMA HERMANN²
JANAÍNA DA SILVA NOGUEIRA²

1. Discente – Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (FAMED – UFAL).
2. Docente – Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Alagoas (FAMED – UFAL).

Palavras Chave: Vírus sincicial respiratório; Neonatologia; Anticorpos monoclonais.

INTRODUÇÃO

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) é um RNA vírus envelopado, da família *Paramyxoviridae*. Apresenta sazonalidade marcada, com a circulação de dois sorotipos distintos (A e B) a cada temporada com duração de cerca de 5 meses. Em relação às glicoproteínas virais, apresenta duas principais: proteína de fusão conservada (F), com as formas pré-fusão (pré-F) e pós-fusão (pós-F), e proteína de ligação (G) (SBP, 2017; WILKINS *et al.*, 2023).

É a principal etiologia das infecções agudas do trato respiratório inferior em lactentes e crianças pequenas. Aproximadamente 70% das crianças são infectadas pelo vírus até o primeiro ano e 90% são infectadas durante seus dois primeiros anos de vida, e até 40% delas podem desenvolver uma infecção do trato respiratório inferior. Corresponde, ainda, a cerca de 40% dos casos pediátricos de pneumonia e 60 a 80% dos casos de bronquiolite aguda com necessidade de hospitalização (ESPOSITO *et al.*, 2022; KIEFFER *et al.*, 2022).

Sua transmissão ocorre através do contato direto com secreções respiratórias infectadas com o vírus, ou através de superfícies e objetos também contaminados. As formas clínicas são variadas, desde assintomáticas até comprometimento do estado geral e insuficiência respiratória, que dependem das características intrínsecas ao lactente, pois os linfócitos T citotóxicos apresentam importante papel no controle da infecção e eliminação viral e, por outro lado, lactentes muito jovens apresentam boa atividade imunológica devido aos anticorpos neutralizantes adquiridos na gestação. Assim, três grupos de risco são amplamente reconhecidos: prematuros, portadores de cardiopatia congênita e portadores de doença pulmonar crônica da prematuridade (SBP, 2017).

Por ser a principal causa de hospitalização de bebês em todo o mundo, é constante a busca por medidas profiláticas que evitem uma evolução grave da infecção pelo VSR, como a criação de vacinas e imunobiológicos. Até o momento, a única ferramenta disponível que cumpre este objetivo é o Palivizumabe, um anticorpo monoclonal que se liga ao sítio antigênico II presente nas conformações de pré-fusão e pós-fusão da glicoproteína de fusão (F) do Vírus Sincicial Respiratório, a qual é crucial para a sua infectividade e patogênese. Desse modo, possui ação neutralizante e impede a fusão do vírus no epitélio respiratório do recém-nascido (ACERO-BEDOYA *et al.*, 2019).

O Palivizumabe foi licenciado pelo *Food and Drugs Administration* (FDA) em junho de 1998 e, no Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o imunobiológico para crianças que nasceram com idade gestacional (IG) menor ou igual a 28 semanas e que possuem menos de 1 ano de idade, bem como para crianças com até 2 anos de vida que apresentem doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). Contudo, a Sociedade Brasileira de Pediatria (2017) acredita que a profilaxia é também importante para os prematuros nascidos com idade gestacional entre 29 semanas e 31 semanas e 6 dias e a recomenda, sempre que possível, também neste grupo. Ademais, de acordo com o Protocolo de Uso do Palivizumabe instituído pelo Ministério da Saúde (2013), a posologia recomendada é de 15 mg/kg por via intramuscular e a primeira dose deve ser administrada um mês antes do início do período de sazonalidade do Vírus Sincicial Respiratório na respectiva comunidade, sendo as subseqüentes aplicadas em intervalos de 30 dias e um total de até cinco doses.

O desenvolvimento de formas mais graves de infecções relacionadas ao Vírus Sincicial Respiratório do trato respiratório inferior não são possíveis de serem previstas em bebês saudáveis; entretanto, as consequências econômicas e o alto custo relacionado aos eventos de saúde não são restritos aos grupos de risco. Além da hospitalização, há outras consequências importantes e economicamente significativas possíveis, como a incidência de procura de consultas ambulatoriais e de pronto-socorro. Dessa forma, são necessárias estratégias de prevenção global para a doença (ESPOSITO *et al.*, 2022).

O objetivo deste estudo foi analisar o que há na literatura sobre as estratégias de profilaxia contra infecção grave pelo Vírus Sincicial Respiratório disponíveis atualmente para a população e o que tem sido pesquisado como estratégias futuras para prevenção desta condição.

MÉTODO

O estudo que origina este capítulo trata-se de um estudo analítico, transversal, do tipo revisão integrativa da literatura, que busca explorar as formas de prevenção do Vírus Sincicial Respiratório nos modelos atuais e futuros. Para isso, foram selecionados os seguintes descritores em ciência da saúde (DeCS) na língua inglesa: “*Infant, Premature*”, “*Antibodies, monoclonal*” e “*Respiratory Syncytial Virus Infections*”. A base de dados escolhida foi a Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Então, foi feito o cruzamento das palavras-chave e foram aplicados os filtros de “texto completo disponível” e restringida a pesquisa às publicações dos últimos 5 anos (2018-2023). Não foram aplicados filtros de linguagem.

A partir da pesquisa no banco de dados, foram obtidos 24 artigos. Destes, 9 foram excluídos por não apresentarem relação com o tema escolhido ou não estarem disponíveis na ínte-

gra. Assim, 15 artigos foram aceitos para análise devido à abordagem sobre a infecção de vias aéreas inferiores pelo Vírus Sincicial Respiratório e suas estratégias de prevenção. Os resultados foram apresentados de forma descritiva, a partir da formulação de duas categorias: “Estratégia atual: Palivizumabe” e “Estratégias futuras: *Nirsevimab* e Vacinas”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir dos dados obtidos na pesquisa, percebeu-se a importância epidemiológica e econômica para o estudo das estratégias de prevenção da infecção de vias aéreas inferiores pelo Vírus Sincicial Respiratório. Em relação a esses aspectos, 5 artigos (33,33%), dos 15 aceitos, direcionaram a discussão para um novo anticorpo monoclonal em estudo, o *Nirsevimab*, enquanto os outros 10 artigos (66,67%) demonstraram o uso atual do Palivizumabe, com a priorização do grupo de maior risco (recém-nascidos prematuros, com displasia broncopulmonar e doença congênita hemodinamicamente significativa) para desenvolvimento de doenças graves do trato respiratório inferior, e seus principais desafios.

Estratégia atual: Palivizumabe

Com relação ao uso do Palivizumabe como profilaxia, um estudo retrospectivo realizado em Hong Kong observou que mesmo em regiões subtropicais, as quais não apresentam uma temporada bem definida de infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório, a administração de cinco doses mensais de Palivizumabe após a alta hospitalar reduziu as taxas de novo internamento em 1 ano de prematuros nascidos com idade gestacional <29 semanas de 15,8% para 5% e os prematuros <27 semanas, de 33% para 8,7%. O custo-efetividade, desse modo, foi maior quanto menor o tempo de gestação, o que pode

direcionar a priorização de grupos mais vulneráveis devido ao alto custo do imunobiológico e contextos de verbas restritas (LEE *et al.*, 2018).

Ainda neste sentido, em uma pesquisa realizada no Reino Unido em 2020, o Palivizumabe demonstrou custo-efetivo para bebês com alto risco de internação devido ao VSR, principalmente quando usado naqueles que nasceram com idade gestacional menor de 35 semanas e com idade menor que 6 meses no início da temporada viral, bem como em lactentes com cardiopatia congênita ou com displasia broncopulmonar. De modo que o imunobiológico levou a uma queda nos custos habituais com tais pacientes e benefício monetário líquido incremental positivo (NARAYAN *et al.*, 2020).

Em concordância, a eficácia da administração de Palivizumabe na prevenção da hospitalização em 6 e 12 meses após a alta hospitalar foi estimada em um estudo de coorte retrospectivo realizado em um hospital de Cingapura. Apesar de elegíveis para a pesquisa todos os bebês prematuros (<29 semanas ou <32 semanas e com necessidade de cuidados suplementares) nascidos de 2012 a 2016, totalizando 415 bebês, apenas 109 lactentes (26,3%) foram incluídos na pesquisa. Os resultados encontrados foram consistentes com outros estudos da área com a redução de 6,3% na hospitalização associada à infecção do vírus nos primeiros 6 meses após a alta. Um desafio percebido foi a variável aceitação ao tratamento devido ao alto custo da medicação, a qual variou entre 17 e 39% durante os 5 anos do programa. Esta percepção é compatível com os dados presentes na literatura, com as taxas de profilaxia variando de 2,4-88,8% em prematuros, segundo YEO *et al.* (2021). A variabilidade demonstrada ocorre devido aos inúmeros fatores presentes para a efetividade da profilaxia, como a disponibilidade

no ambiente hospitalar e de assistência financeira (YEO *et al.*, 2021).

Por outro lado, a pesquisa de Bar-Yoseph *et al.*, publicada em 2019, que teve o intuito de avaliar parâmetros alérgicos, inflamatórios, pulmonares e morbidade respiratória em crianças entre 5 e 7 anos que nasceram com idade gestacional de 29 a 32 semanas, não observou efeitos benéficos nas variáveis analisadas quando se comparou o grupo que recebeu a imunoprofilaxia com o Palivizumabe e o grupo que não recebeu o imunobiológico. Isso porque os obstáculos no recrutamento da população para a pesquisa levaram a um pequeno tamanho de amostra, o que impede conclusões firmes e reforça a necessidade de estudos maiores que possam analisar os efeitos da imunoprofilaxia com Palivizumabe a longo prazo.

Apesar do imunobiológico se mostrar como uma alternativa eficaz na prevenção de infecções graves pelo VSR, os países desenvolvidos e em desenvolvimento passam pelas temporadas de maneiras diferentes. Uma revisão feita em 2020 demonstrou que, em 2015, o número de doenças graves em países em desenvolvimento foi de 6,1 milhões contra 212 mil em países desenvolvidos. Esse fato pode ocorrer devido a diferenças no acesso à assistência, à saúde de qualidade e ao alto custo da medicação para a prevenção da infecção viral, bem como aos fatores socioeconômicos presentes nas condições de vida e na comunicação entre profissionais de saúde e pais de pacientes. Entretanto, o desenvolvimento de novas formas de profilaxia em fases mais tardias de teste traz otimismo na busca por melhora nos próximos anos (LAUDANNO *et al.*, 2020).

Em um estudo realizado na Rede Neonatal da Austrália e Nova Zelândia, por meio de uma pesquisa aplicada com membros da equipe médica ou de enfermagem que trabalhavam em unidades de terapia intensiva e/ou unidades de

cuidados intermediários neonatais, para determinar as práticas em torno do uso do Palivizumabe para a prevenção da infecção sincicial respiratória grave, 66% dos entrevistados relataram que o Palivizumabe foi utilizado em pacientes internados em unidades de terapia intensiva, com a primeira dose sendo administrada pouco antes da alta hospitalar. Apesar da importância clínica para os lactentes de alto risco, na Austrália não há diretriz nacional ou política uniforme de regularização do uso da medicação como forma de prevenção. Os grupos que apresentaram mais forte recomendação para o uso profilático foram: lactentes com doença pulmonar crônica que nasceram antes das 32 semanas de IG (40%) ou antes de 29 semanas de IG (30%), e lactentes com doença cardíaca hemodinamicamente significativa (35%) (STIBOY *et al.*, 2023).

A partir da revisão realizada pelo mesmo estudo, por meio da análise de 20 diretrizes, entre elas metade internacionais e metade domésticas, foi possível perceber que todas as diretrizes internacionais recomendam a administração de Palivizumabe em prematuros sem a necessidade de uma outra condição de alto risco adicional, diferenciando-se apenas a idade gestacional incluída (variando ≤ 26 semanas a 35 semanas). Entretanto, apenas 6 das 10 diretrizes domésticas apresentaram semelhança nessa recomendação, o que demonstra a heterogeneidade do tema na Austrália, apesar da medicação ser benéfica para a saúde das crianças de alto risco (STIBOY *et al.*, 2023).

Nesse mesmo contexto, uma revisão sistemática das diretrizes de prática clínica para a prevenção do VSR em toda a Europa, identificou 20 diretrizes nacionais, publicadas entre 2000 e 2018. Entre os itens analisados, constavam as recomendações presentes em cada diretriz em relação aos três grupos de alto risco amplamente reconhecidos: bebês prematuros; com

displasia broncopulmonar e com doença congênita hemodinamicamente significativa. A área de maior discrepância foi a recomendação quanto à prematuridade pela divergência relacionada à idade gestacional de inclusão, na qual aqueles nascidos prematuros extremo (<29 semanas ou <26 semanas na Suécia) são candidatos para o recebimento da profilaxia durante a temporada do vírus em 15 diretrizes e em quatro outras é necessário apresentar um fator de risco adicional, e em uma delas não houve a recomendação para a prematuridade. Quanto aos outros dois fatores de risco, para os portadores de displasia broncopulmonar são recomendados o uso do Palivizumabe de forma generalizada, já para a doença cardíaca congênita, 85% recomendaram o uso (REEVES *et al.*, 2022).

Estratégias futuras: Nirsevimab e Vacinas

Atualmente, de forma universal, não há profilaxia aprovada para recém-nascidos a termo e pré-termo saudáveis. O uso de Palivizumabe, por sua vez, restringe-se aos bebês prematuros que nasceram com idade gestacional menor que 29 semanas, priorizando o grupo de maior risco para desenvolvimento de doenças graves do trato respiratório inferior pelo VSR. Dessa forma, é possível entender a necessidade atual por estudos com novas estratégias de prevenção.

Em vista disso, um estudo de fase 1b/2a, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo realizado nos Estados Unidos, África do Sul e Chile, publicado em 2018, buscou uma possível alternativa de profilaxia para o VSR em lactentes saudáveis com o uso do MEDI 8897, um anticorpo monoclonal que tem como alvo conformação de pré-fusão da proteína F do vírus. Foram incluídos nesta pesquisa bebês saudáveis que nasceram entre 32 semanas e 34 semanas e 6 dias, que estivessem em sua pri-

meira temporada de exposição ao VSR. Este grupo foi acompanhado por 360 dias após administração do anticorpo para avaliar sua segurança, a farmacocinética, níveis de anticorpos neutralizantes de VSR e de anticorpos antidrogas (ADA). Foi possível perceber que o MEDI 8897 (posteriormente chamado de *Nirsevimab*) tinha um perfil de segurança favorável em prematuros saudáveis. Ainda, foi tolerado em todas as doses testadas no estudo. A dose única de 50 mg por via intramuscular foi capaz de manter concentrações de anticorpos preditivas de proteção contra o Vírus Sincicial Respiratório por pelo menos 5 meses na maioria dos lactentes (DOMACHOWSKE *et al.*, 2018). Os achados deste estudo foram esperançosos no que se refere a uma alternativa profilática futura para infecções respiratórias associadas ao VSR em todos os bebês.

Em consonância com a pesquisa anterior, um estudo randomizado desenvolvido em 23 países, publicado em 2020, avaliou os desfechos da infecção de trato respiratório inferior pelo VSR e a hospitalização por esta condição em 150 dias após a administração de *Nirsevimab* e placebo em bebês nascidos com idade gestacional de 29 semanas até 34 semanas e 6 dias. Griffin *et al.* (2020) observou que houve uma diminuição de 70% na incidência de infecções associadas a RSV e de 80% nas hospitalizações, quando comparado ao placebo. Por sua vez, o *Nirsevimab* apresentou um perfil de segurança favorável em bebês prematuros saudáveis e sem reações de hipersensibilidade notáveis (GRIFFIN *et al.*, 2020). Dessa forma, a pesquisa reforça o uso do anticorpo monoclonal com meia-vida longa como uma possível alternativa no futuro para aplicação da profilaxia de infecções pelo VSR, estendendo a proteção para prematuros que nasceram com idade gestacional acima de 29 semanas.

O custo dos imunobiológicos é também um aspecto que impacta na decisão da implementação de seu uso na população. Nesse sentido, um estudo, realizado nos Estados Unidos, descreveu pela primeira vez o impacto esperado nas despesas de saúde da imunização universal com *Nirsevimab* de lactentes inelegíveis para o Pali-vizumabe, que, apesar de apresentarem um menor risco de desenvolver quadros mais graves, representam 93% das hospitalizações por infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório. Dessa forma, sugeriu-se que o uso de *Nirsevimab* poderia reduzir os custos em 49%, visto que ocorreria uma diminuição dos eventos de saúde, ou seja, menor número de internações hospitalares, internações em unidade de terapia intensiva, atendimento em pronto-socorro e redução de 55% em atendimentos primários (KIEFFER *et al.*, 2022).

Além disso, em relação ao momento ideal para a imunização de lactentes que nasceram fora da temporada da sazonalidade do vírus, o estudo demonstrou que o ideal é no início da estação para maximizar sua proteção, sendo esta realizada ao nascimento para aqueles que coincidem com o momento da epidemia. Diferenciando-se, desse modo, das outras estratégias profiláticas devido à proteção do lactente no momento de maior necessidade (KIEFFER *et al.*, 2022).

Em um estudo de fase 3, avaliou-se a segurança da administração de *Nirsevimab* em recém-nascidos pré-termo tardios saudáveis e a termo na primeira temporada de sazonalidade do vírus. Os resultados foram semelhantes aos de estudos anteriores em bebês prematuros, que consistiram na diminuição de cerca de 70% da procura por atendimento médico relacionado à infecção respiratória inferior pelo VSR (HAMMITT *et al.*, 2022).

Dentro das perspectivas futuras de busca de novas alternativas para a profilaxia contra o Ví-

rus Sincicial Respiratório, Schepp *et al.* (2020) desenvolveram o pentaplex RSV-MIA, método de medição quantitativa de anticorpos IgG, cujos resultados demonstraram que esta é uma boa alternativa ao ELISA e de valor complementar que pode contribuir para a realização de ensaios de neutralização em estudos de imunovigilância em larga escala e ensaios clínicos para desenvolvimento de vacinas e imunobiológicos.

Uma revisão realizou um compilado com as principais considerações relacionadas às duas estratégias futuras de maior viabilidade para a prevenção global do VSR: a imunização materna e a imunização de bebês com anticorpos monoclonais. A imunização materna está relacionada à transferência passiva de anticorpos para o feto através da placenta e apresenta-se como uma estratégia promissora devido a um estudo de fase III, que demonstrou segurança de uma vacina de nanopartículas contendo a proteína F de VSR em 4.636 mulheres grávidas, com subsequentes impulsos para o desenvolvimento de vacinas maternas. A revisão destaca duas: RSVPreF3 (GSK) e RSVPreF (Pfizer), ambas em estudo de fase III. A imunização de bebês com anticorpos monoclonais, para além do Palivizumabe, está em desenvolvimento, em especial, o *Nirsevimab* e MK-1654, este último em estudo para avaliar a eficácia e segurança em prematuros e nascidos a termo saudáveis (ESPOSITO *et al.*, 2022).

O *Nirsevimab*, por sua vez, é um anticorpo monoclonal de ação prolongada estudado para essa população, apresenta uma maior afinidade (>50 vezes) de neutralização das cepas (VSR-A e VSR-B) quando comparado ao Palivizumabe. Em um estudo de fase II b, encontrou-se uma redução de infecções do trato respiratório inferior e de hospitalizações de 78% e 70%, respectivamente, em bebês prematuros saudáveis. Em um outro estudo recente de fase III (MELODY), este anticorpo monoclonal apresentou

um perfil de segurança favorável e demonstrou redução das infecções de trato respiratório inferior com necessidade de acompanhamento médico (ESPOSITO *et al.*, 2022).

Wilkins *et al.* investigaram durante o estudo MELODY a durabilidade dos anticorpos neutralizantes do VSR e a indução da resposta imune adaptativa após a administração do anticorpo monoclonal, pois esta deve ser suficiente para a proteção na primeira temporada de exposição do lactente ao vírus; entretanto, não pode impossibilitar que haja resposta adaptativa suficiente em uma exposição subsequente. Encontrou-se, como um dos resultados descritos, que os níveis de anticorpos neutralizantes do VSR em receptores de *Nirsevimab* com o diagnóstico confirmado da doença é semelhante aos dos receptores de placebo com a infecção também confirmada. O que demonstra a indução de resposta com anticorpos neutralizantes pelo anticorpo monoclonal após a infecção e que, semelhante aos anticorpos maternos, há o fornecimento da proteção contra a doença sem tornar o sistema imunológico improdutivo (WILKINS *et al.*, 2023).

CONCLUSÃO

A única estratégia de profilaxia para infecção de trato respiratório inferior pelo Vírus Sincicial Respiratório licenciada, até o momento, é o Palivizumabe. Os estudos demonstram, por sua vez, que este anticorpo monoclonal é custo-efetivo e reduz a hospitalização de bebês por doença grave, principalmente quando administrado na parcela de recém-nascidos com menor tempo de gestação, bem como aqueles com cardiopatia congênita ou com displasia broncopulmonar. No entanto, o uso deste imunobiológico de forma mais abrangente tem se tornado um desafio devido ao seu alto custo. Isso se associa ainda às diferenças de assistência à saúde e fa-

tores socioeconômicos entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, o que leva a discrepâncias na hospitalização pelo VSR, sendo maior nos países em desenvolvimento, com menores recursos para investimento na medicação.

Nesse sentido, estudos em fases tardias de novas formas de profilaxia trazem boas perspectivas futuras para ampliação da imunoprofilaxia de bebês inelegíveis que, apesar de não estarem no grupo de risco, são responsáveis pela maior parte dos internamentos por infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório. Isso porque o outro anticorpo monoclonal que vêm sendo pesquisado, o *Nirsevimab*, tem mostrado perfil de segurança favorável e ausência de reações de hipersensibilidade notáveis em recém-nascidos prematuros saudáveis. Pode, ainda, reduzir os custos com hospitalizações e atendimentos pri-

mários, bem como os gastos com o próprio imunobiológico, por se apresentar eficaz em dose única. Além disso, há pesquisas em fase 3 também direcionadas à criação de possíveis vacinas para gestantes, buscando alternativa à imunização passiva.

Com isso, percebe-se que o investimento no imunológico contribui de maneira positiva para a redução dos níveis de hospitalização de recém-nascidos e, assim, um maior controle da infecção viral. Além disso, estudos de fases avançadas sobre as novas estratégias de prevenção devem ser realizados, pois a aprovação de outras alternativas de profilaxia pode contribuir na diminuição das taxas de infecção grave pelo Vírus Sincicial Respiratório, condição que se configura com um problema de saúde pública não só no Brasil, mas em todo o mundo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACERO-BEDOYA, S. *et al.* Recent trends in RSV immunoprophylaxis: clinical implications for the infant. *American Journal of Perinatology*, v. 36, n. S 02, p. S63, 2019. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1691803>.

BAR-YOSEPH, R. *et al.* Long term follow-up of Palivizumab administration in children born at 29–32 weeks of gestation. *Respiratory Medicine*, v. 150, p. 149, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.03.001>.

DOMACHOWSKE, J.B. *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*, v. 37, n. 9, p. 886, 2018. <https://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000001916>.

ESPOSITO, S. *et al.* RSV prevention in all infants: which is the most preferable strategy?. *Frontiers in Immunology*, v. 13, p. 880368, 2022. [10.3389/fimmu.2022.880368](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880368).

GRIFFIN, M.P. *et al.* Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *New England Journal of medicine*, v. 383, n. 5, p. 415, 2020. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913556>.

HAMMITT, L.L. *et al.* Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *New England Journal of medicine*, v. 386, n. 9, p. 837, 2022. [doi:10.1056/NEJMoa2110275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110275).

KIEFFER, A. *et al.* Expected impact of universal immunization with nirsevimab against RSV-related outcomes and costs among all US infants in their first RSV season: a static model. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 226, n. Supplement_2, p. S282, 2022. [10.1093/infdis/jia c216](https://doi.org/10.1093/infdis/jia c216).

LAUDANNO, S.L. *et al.* RSV lower respiratory tract illness in infants of low-and middle-income countries. *Acta Médica Acadêmica*, v. 49, n. 2, 2020. <http://dx.doi.org/10.5644/ama2006-124.297>.

LEE, S-Y.R. *et al.* Palivizumab for infants <29 weeks in Hong Kong without a clear-cut season for respiratory syncytial virus infection—a cost-effectiveness analysis. *Journal of Tropical Pediatrics*, v. 64, n. 5, p. 418, 2018. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmx086>.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Portaria Nº 552/MS/SAS, de 13 de maio de 2013. Aprova o protocolo de uso do Palivizumabe. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, maio, 2013. Disponível em: < https://bvsms.saude.gov.br/bvs/sau-delegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html >. Acesso em: 22 jun. 2023.

NARAYAN, O. *et al.* Updated cost-effectiveness analysis of palivizumab (Synagis) for the prophylaxis of respiratory syncytial virus in infant populations in the UK. *Journal of Medical Economics*, v. 23, n. 12, p. 1640, 2020. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1836923>.

REEVES, R.M. *et al.* A systematic review of European clinical practice guidelines for respiratory syncytial virus prophylaxis. *The Journal of infectious diseases*, v. 226, n. Supplement_1, p. S110, 2022. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac059>.

SCHEPP, R.M. *et al.* Development and standardization of a high-throughput multiplex immunoassay for the simultaneous quantification of specific antibodies to five respiratory syncytial virus proteins. *MSphere*, v. 4, n. 2, p. e00236-19, 2019. <https://dx.doi.org/10.1128/mSphere.00236-19>.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Departamentos Científicos de Cardiologia, Imunizações, Infectologia, Neonatologia e Pneumologia. Diretrizes para o Manejo da Infecção Causada pelo Vírus Sincicial Respiratório (VSR). Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: < https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf >. Acesso em: 22 jun 2023.

STIBOY, E. *et al.* Variation in clinical practice guidelines for use of palivizumab in preventing severe respiratory syncytial viral (RSV) disease in high-risk infants. *Pediatric Pulmonology*, v. 58, n. 4, p. 1210, 2023. <https://doi.org/10.1002/ppul.26324>.

WILKINS, D. *et al.* Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants. *Nature Medicine*, p. 1, 2023. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02316-5>.

YEO, K.T. *et al.* Effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial virus hospitalization among preterm infants in a setting with year-round circulation. *The Journal of infectious diseases*, v. 224, n. 2, p. 279, 2021. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa749>.