

## FEBRASGO POSITION STATEMENT

# Vírus sincicial respiratório: impacto da doença e estratégias preventivas em gestantes e idosos

Número 6 – 2024

A Comissão Nacional Especializada em Vacinas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO) referenda este documento. A produção do conteúdo baseia-se em evidências científicas sobre a temática proposta e os resultados apresentados contribuem para a prática clínica.

### Pontos-chave

- Abordar os aspectos epidemiológicos da infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) e o impacto negativo das infecções nos recém-nascidos e idosos.
- Informar sobre os impactos negativos na saúde das gestantes e idosas das infecções respiratórias causadas pelo VSR e suas complicações.
- Trazer o conhecimento das evidências dos estudos sobre as vacinas contra VSR nas mulheres adultas, idosas e gestantes, para uma decisão compartilhada entre os profissionais e suas pacientes.
- Esclarecer sobre o atual estágio de aprovações das novas ferramentas de prevenção e tratamento do VSR para uma prática clínica atualizada.
- Atualizar os ginecologistas e obstetras sobre as novas oportunidades de imunização ativa e passiva para o VSR e sobre a posição da Febrasgo quanto aos produtos aprovados para uso no Brasil.

### Recomendações

- A Febrasgo entende o impacto negativo das infecções pelo VSR nos recém-nascidos e idosos, e recomenda que os profissionais de saúde estejam atentos às manifestações respiratórias provocadas por esse patógeno, em especial o grupo de gestantes e idosas.
- A Febrasgo tem o papel de trazer o conhecimento das evidências dos estudos sobre as vacinas contra o VSR nas mulheres adultas, idosas e gestantes, para uma futura decisão compartilhada entre os profissionais e suas pacientes.
- A Febrasgo acompanha as evidências publicadas sobre as vacinas contra o VSR e aguarda a disponibilidade no nosso país para avançar nas recomendações específicas, com mais essa possibilidade de prevenção nas gestantes, idosas e, conseqüentemente, nos recém-nascidos.
- A Febrasgo acredita que a melhor maneira de conter o grande volume de desinformação sobre vacinas, que atualmente acontece nas mídias sociais, é oferecer aos ginecologistas e obstetras uma constante atualização com as melhores evidências científicas disponíveis.
- A Comissão Nacional Especializada (CNE) de Vacinas da Febrasgo entende que, para diminuir mortes, hospitalizações e impactos negativos nas famílias e nos sistemas de saúde, é necessário aproveitar cada oportunidade para informar e atualizar os profissionais de saúde sobre os benefícios e riscos das vacinas, e das doenças imunopreveníveis, para que eles possam fazer as escolhas e as necessárias recomendações para seus pacientes.
- A Febrasgo acredita que, com as necessárias e corretas informações, pode ser possível diminuir a hesitação vacinal e reduzir a morbidade e a mortalidade para patógenos, especialmente os que acometem os indivíduos nos extremos da vida, como o VSR.

### Contexto clínico

O período de incubação da infecção por VSR desde o início dos sintomas varia de dois a oito dias sendo que o período de transmissibilidade tem início 48 horas antes do início dos sintomas e se estende até a melhora clínica. A transmissão ocorre pelo contato direto com secreções respiratórias de

peças infectadas, ou de forma indireta, por objetos e superfícies contaminadas, onde o vírus pode sobreviver por até 24 horas. O vírus penetra no organismo do novo hospedeiro pelas mucosas da boca, nariz ou olhos e também pela inalação de gotículas eliminadas pela tosse ou espirro da pessoa infectada. As manifestações clínicas da infecção pelo VSR são

variadas, desde formas leves ou mesmo assintomáticas até comprometimento grave do trato respiratório inferior com risco de morte. Os principais achados radiológicos da infecção por VSR, caracterizam-se por infiltrados intersticiais, hiperinsuflação e atelectasias. O diagnóstico específico do VSR pode ser feito por métodos de isolamento viral, detecção de antígenos virais (testes de detecção rápida “point of care” e testes de imunofluorescência direta) ou testes moleculares.<sup>(1)</sup>

### **Qual a epidemiologia das doenças causadas pela infecção do vírus sincial respiratório (VSR)?**

O VSR foi identificado pela primeira vez em 1955, em chimpanzés, e, pouco depois, foi reconhecido como causa de doença respiratória em crianças, especialmente a bronquiolite viral aguda.<sup>(1)</sup> Desde então, esse patógeno tem se destacado no cenário mundial como uma importante causa de infecções respiratórias agudas (IRAs) em lactentes e crianças menores de 5 anos de idade, com maior concentração de casos graves entre os lactentes jovens menores de 6 meses de idade.<sup>(1,2)</sup>

A primeira infecção geralmente ocorre até os 2 anos de idade, e as reinfecções ocorrem durante toda a vida, já que a infecção natural pelo VSR, a exemplo de outros agentes virais do trato respiratório, não induz imunidade duradoura (resposta imune incompleta). Quanto mais jovem a criança, maior a chance de complicações, hospitalizações e óbito. Além disso, há evidências do importante papel das infecções por VSR no desenvolvimento de formas graves em idosos, devido ao declínio progressivo da função imunológica relacionado à idade, conhecido como imunossenescência. Da mesma forma, há risco maior de desfechos desfavoráveis entre adultos portadores de doenças crônicas, como doenças cardiopulmonares (doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], asma, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana e doença cerebrovascular), *diabetes mellitus* e doença renal crônica, e imunocomprometidos por doença ou tratamento.<sup>(1-4)</sup> Vários estudos sugerem que a carga de doença associada às infecções por VSR na população adulta, especialmente nos mais idosos, é maior que a morbidade causada pelas diversas cepas do vírus influenza.<sup>(1)</sup>

O VSR tem impacto negativo significativo na saúde dos adultos, sendo o terceiro vírus mais prevalente em infecções respiratórias em idosos e o responsável por quadros de exacerbações de patologias respiratórias crônicas, com taxas de morbidade e mortalidade que podem ser maiores que as da influenza nessa população.<sup>(5)</sup> Uma metanálise recente estimou que 5,2 milhões de casos de VSR ocorreram em países de alta renda entre adultos com idade maior ou igual a 60 anos, em 2019, levando a 470 mil hospitalizações e 33 mil mortes hospitalares.<sup>(6,7)</sup> No Brasil, a letalidade associada à síndrome respiratória aguda grave (SRAG) por VSR em adultos foi de aproximadamente 19% em 2023, segundo o Informe da Vigilância de Síndromes Gripais de 21 de novembro de 2023.<sup>(8)</sup> Em um estudo brasileiro, retros-

pectivo, que teve como objetivo analisar as taxas de frequência e cargas virais das infecções por VSR, em diferentes coortes de pacientes e faixas etárias, durante um período de oito anos, em um hospital universitário em São Paulo, foram analisados 1.380 pacientes imunocompetentes (IC) e imunossuprimidos (IS) com infecções agudas do trato respiratório. O grupo de IC incluiu pacientes com doença cardíaca crônica, beneficiários de serviços de atenção básica e um subgrupo com suspeita de SRAG causada pelo vírus Influenza A (H1N1). Foram coletadas amostras respiratórias entre fevereiro de 2005 e outubro de 2013, com detecção de VSR e quantificação de carga viral por reação em cadeia da polimerase em tempo real (RT-PCR). A taxa global de infecção por VSR foi de 17,3%, com taxas mais elevadas em crianças (23,9%) do que em adultos (12,9%), particularmente em crianças menores de 2 anos de idade (28,2%). Os adultos com doença cardíaca tiveram taxa de frequência significativamente maior (27,83%) do que os subgrupos SRAG-H1N1 (2,65%) e IS (15,16%), e maior taxa de internação entre adultos menores de 65 anos de idade. Os pacientes hospitalizados apresentaram cargas virais para o VSR significativamente mais altas ( $7,34 \pm 1,9$ ) do que os pacientes ambulatoriais ( $4,38 \pm 1,89$ ). Os doentes idosos transplantados de medula óssea também apresentaram cargas virais significativamente mais elevadas ( $7,57 \pm 2,41$ ) do que os adultos mais jovens ( $5,12 \pm 1,87$ ).<sup>(9)</sup>

Nos EUA, o VSR é uma das principais causas de hospitalização e mortalidade em idosos maiores de 65 anos de idade. Foram registradas, em 2022, segundo o National Foundation for Infectious Diseases (NFID),<sup>(10)</sup> em torno de 60.000 a 160.000 internações hospitalares e 6.000 a 10.000 mortes relacionadas ao VSR. Quando comparados com a outra faixa etária bastante acometida por esse vírus, crianças menores de 5 anos de idade, com 58.000 a 80.000 hospitalizações e 100 a 300 mortes, percebemos que a incidência de hospitalizações e mortalidade devido ao VSR é substancialmente maior em adultos mais velhos do que nas crianças.<sup>(10)</sup> Deve-se considerar que o impacto da doença em adultos mais velhos gera importantes gastos com cuidados de saúde para o atendimento de pacientes infectados.<sup>(2)</sup>

### **Qual o impacto negativo das doenças respiratórias causadas pelo VSR nos adultos?**

Para caracterizar a gravidade associada ao VSR e a necessidade de indicação da vacinação para a prevenção da infecção e formas graves em adultos maiores de 60 anos, o *Center for Disease Control and Prevention* (CDC)<sup>(11)</sup> avaliou 5.784 adultos maiores de 60 anos hospitalizados com doença respiratória aguda e infecção por VSR, SARS-CoV-2 ou influenza confirmada laboratorialmente. Foram incluídos pacientes, prospectivamente, em 25 hospitais de 20 estados dos EUA, durante o período de 1º de fevereiro de 2022 a 31 de maio de 2023. Os pacientes hospitalizados com VSR tiveram maior probabilidade de receber oxigênio de fluxo padrão e de admissão na UTI do que aqueles hospitalizados

por COVID-19 ou influenza. Pacientes hospitalizados por VSR tiveram maior probabilidade de receber ventilação não invasiva ou de morrer, em comparação com pacientes hospitalizados com influenza (*odds ratio* ajustado: 2,08; intervalo de confiança [IC] de 95%: 1,33-3,26). Entre os idosos hospitalizados, o VSR foi menos comum, mas foi associado a quadros mais graves do que naqueles com COVID-19 ou influenza. É importante considerar a alta gravidade da doença em idosos hospitalizados com VSR na tomada de decisão clínica compartilhada em relação à recomendação da vacinação contra o VSR.<sup>(11)</sup>

### Como são registrados os casos de infecções respiratórias no Brasil?

O Sistema de Vigilância da Influenza/COVID-19 do Brasil capta os casos de forma integrada, por meio das definições de síndrome gripal e SRAG adotadas. As amostras clínicas colhidas também são testadas para pesquisa de VSR, a fim de diagnóstico diferencial para influenza e SARS-CoV-2. Assim, atualmente estão sendo obtidas informações potenciais para o conhecimento sobre a situação epidemiológica e o padrão sazonal das doenças causadas pelo VSR no país. Com a pandemia do SARS-CoV-2, o sistema InfoGripe monitora os dados de notificação de SRAG no Brasil, tendo como fonte de dados o sistema Sivep-gripe da Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS), gerando alertas de situação com base no padrão histórico de cada região analisada.<sup>(12)</sup>

De 2013 a 2016, foi registrado um total de 245 óbitos por VSR no Brasil (61 em 2013, 53 em 2014, 50 em 2015 e 81 em 2016). Isso representa uma proporção média de 2,6% dos casos confirmados por VSR (3,2% em 2013, 2,6% em 2014, 2,1% em 2015 e 2,6% em 2016). A faixa etária com o maior número de óbitos observado foi a de menores de 6 meses, com exceção apenas do ano de 2016, quando o maior número foi naqueles com 65 anos ou mais. Entretanto, as maiores proporções de casos confirmados por VSR que evoluíram para óbito foram observadas para os indivíduos com 65 anos ou mais, em todos os anos estudados (14,5% em 2013, 15,6% em 2014, 19% em 2015 e 22,5% em 2016).<sup>(2)</sup>

### Qual a sazonalidade do VSR no Brasil?

Na caracterização da sazonalidade do VSR no Brasil, no período pré-pandêmico, o ciclo anual atingiu o pico de casos positivos para VSR no mês de maio. Foi possível perceber que a circulação do VSR no Brasil se inicia nos estados mais próximos do Equador seguindo até a região Sul do país. Nas regiões Nordeste e Sudeste, foram observados picos de casos entre os meses de abril e maio. Na região Sul, o pico ocorreu entre os meses de junho e julho, e o estado do Rio Grande do Sul, mais ao extremo sul, apresentou o último pico de casos.<sup>(2)</sup>

Após a pandemia, até 2022-2023, a sazonalidade do VSR no Brasil e no mundo sofreu alterações. O Informe de Influenza do estado de São Paulo,<sup>(13)</sup> por exemplo, até a semana epidemiológica 24 de 2023, relatou um aumento no número de casos de SRAG devido ao VSR no período pandêmico e pós-pandêmico, comparado ao período pré-pandêmico, e tendência de aumento no número de casos também nos últimos meses dos anos de 2021 e 2022, indicando uma possível modificação do padrão sazonal de ocorrência de casos após a pandemia da COVID-19.<sup>(14)</sup>

dêmico, e tendência de aumento no número de casos também nos últimos meses dos anos de 2021 e 2022, indicando uma possível modificação do padrão sazonal de ocorrência de casos após a pandemia da COVID-19.<sup>(14)</sup>

### Quais as populações-alvo para proteção com vacinação contra o VSR?

Hoje, existem diferentes estratégias de proteção de acordo com as principais populações-alvo: materna, latentes jovens e idosos maiores de 60 anos. Como o VSR é raramente testado entre mulheres com infecção do trato respiratório, particularmente durante a temporada de influenza, incertezas substanciais sobre a prevalência real de infecções por VSR ainda permanecem.<sup>(4)</sup> O interesse pelas infecções e complicações maternas tem sido recentemente levantado pela estratégia de imunização contra o VSR em mulheres grávidas, com o intuito de proteger os recém-nascidos durante os primeiros meses de vida. As futuras avaliações das tecnologias da saúde sobre as estratégias de vacinação materna exigirão uma definição preventiva e detalhada da carga da doença e resultados potenciais da vacinação de gestantes com o objetivo principal de proteger o lactente jovem por meio da transferência de anticorpos durante a gestação.<sup>(4)</sup>

A esse respeito, as estratégias de vacinação materna parecem particularmente atrativas, uma vez que a transferência transplacentária de anticorpos neutralizantes está bem documentada mesmo em infecções por VSR e títulos elevados de anticorpos maternos demonstraram ser capazes de reduzir o risco de infecções infantis, particularmente nas primeiras semanas de vida. As gestantes têm risco aumentado de doenças graves e de mortalidade devido à infecção pelos vírus respiratórios, fato que representa justificativa adicional à sua vacinação contra o VSR; alguns estudos já sugeriram que a infecção por VSR na gravidez pode aumentar o risco de parto prematuro por cesariana, bem como apresentar taxas mais elevadas de resultados adversos na gravidez. Enquanto aguardamos os resultados dos grandes ensaios clínicos randomizados sobre vacinação materna realizados em nosso país, é necessária uma síntese atualizada da literatura para determinar se a infecção por VSR pode ser reconhecida ou não como uma ocorrência rara em mulheres grávidas e se as evidências disponíveis confirmam ou não que as infecções por VSR na gravidez estão associadas a resultados mais graves para mães e crianças.<sup>(4)</sup>

A imunossenescência de adultos maiores de 65 anos de idade e a presença de comorbidades adicionais podem comprometer as respostas à vacinação e a avaliação de eficácia. Essa população poderá se beneficiar de vacinas inativadas, com ou sem sistemas de adjuvantes, uma vez que estudos demonstraram que o reforço e a manutenção de títulos suficientemente elevados de anticorpos neutralizantes podem conferir proteção contra doenças graves. As vacinas vivas atenuadas provavelmente não serão eficazes nesse grupo etário, uma vez que a imunidade preexistente possivelmente impediria a replicação viral adequada e, portanto, uma adequada resposta de imunogenicidade.<sup>(15)</sup>

## Quais são as características moleculares e os sorotipos do VSR?

O VSR é um Pneumovírus pertencente à família *Paramyxoviridae*. O genoma viral consiste em 10 genes que codificam 11 proteínas. O vírus contém três glicoproteínas de superfície transmembrana codificadas: a de fusão (F), a de ligação (G) e a pequena proteína SH hidrofóbica. Existe também uma proteína da matriz não glicosilada (M). As glicoproteínas F e G induzem a maioria das respostas de anticorpos neutralizantes à infecção. A glicoproteína G é um receptor para a adesão celular. A proteína F induz a fusão em culturas de células, a partir das quais o vírus derivou seu nome, e provavelmente é responsável pela adesão e disseminação do vírus nas células do hospedeiro.<sup>(2)</sup>

A proteína F é o alvo preferido para as vacinas, pelo seu papel essencial na entrada viral na célula hospedeira e também por ser altamente conservada entre os subtipos A e B. Essa proteína induz a produção de anticorpos neutralizantes de alta potência em suas duas conformações: pré e pós-fusão (mais de 90% são direcionados contra essa proteína). Essas características da proteína F revolucionaram o campo da biologia do VSR. Os sorotipos isolados do VSR são divididos em dois subtipos por características antigênicas e genéticas: A e B. Eles podem circular conjuntamente numa mesma temporada ou intercalar a cada ano, entretanto não há consenso sobre diferenças na gravidade das doenças causadas por esses dois tipos.<sup>(2)</sup>

## Como fazer o diagnóstico das infecções causadas por VSR?

Apesar de a literatura documentar o crescente impacto do VSR entre adultos, as barreiras para a identificação desse vírus podem resultar em uma subestimação do problema. Em adultos, as características clínicas da infecção por VSR não são específicas, fazendo sua distinção desafiadora com outras infecções virais respiratórias frequentes.<sup>(1)</sup>

Portanto, é necessária a confirmação laboratorial para estabelecer com segurança um diagnóstico de infecção por VSR. Mesmo assim, em comparação com bebês e crianças pequenas, os títulos do vírus nas secreções das doenças respiratórias em adultos são mais baixos e a duração da eliminação é mais curta, aumentando a dificuldade de identificação do VSR nessa população. Durante a fase aguda da doença, como o trato respiratório superior também é infectado, o vírus pode ser recuperado nas secreções nasofaríngeas por RT-PCR, imunofluorescência, detecção de antígeno por imunoenaios enzimáticos ou cultura celular.<sup>(2)</sup> Entretanto, esses exames são considerados de baixa sensibilidade em adultos.<sup>(1)</sup>

## Quais as estratégias na prevenção das infecções por VSR nos lactentes?

A abordagem sugerida para proteger lactentes jovens de quadros graves por VSR é a imunização passiva, por meio de anticorpos monoclonais e/ou vacinação materna.<sup>(15,16)</sup> Atualmente, para a prevenção das formas graves das infecções

pelos VSR em crianças de risco, recomenda-se a profilaxia por meio da administração mensal de palivizumabe em recém-nascidos com menos de 29<sup>(17)</sup> ou 32 semanas de idade gestacional, durante o primeiro ano de vida.<sup>(18,19)</sup> Trata-se de um anticorpo monoclonal que apresenta atividade neutralizante e inibitória da fusão contra esse vírus. Para que seu uso ocorra de forma racional e eficiente, é preciso que sua disponibilização seja programada de acordo com dados oportunos de vigilância e padrões de circulação do vírus. A primeira dose deve ser aplicada um mês antes do início do período de sazonalidade do VSR, com até cinco doses sequenciais, administradas mensalmente durante esse período.<sup>(2)</sup> Crianças portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica e doença pulmonar crônica da prematuridade devem receber também a profilaxia até o segundo ano de vida.<sup>(18,19)</sup>

Um outro anticorpo monoclonal recentemente aprovado no Brasil<sup>(20)</sup> é o nirsevimabe, de ação prolongada, que está indicado, em dose única, para todos as crianças menores de 1 ano de vida (uso universal) durante a primeira estação do VSR, com administração prévia ou durante a temporada de maior circulação do VSR.<sup>(10)</sup>

Nos últimos anos, avanços na compreensão da biologia do VSR resultou no aumento de estudos em busca do desenvolvimento de imunização ativa (vacinas profiláticas) contra esse vírus. O desenvolvimento de intervenções preventivas para o VSR de alta qualidade, seguras e eficazes para uso global incluem:<sup>(10)</sup>

- Imunização materna para a prevenção das infecções por VSR em lactentes com menos de 6 meses de idade.

Os dados de eficácia e segurança dos estudos das vacinas para gestantes foram apresentados em um estudo duplo-cego, randomizado, em mulheres grávidas entre 24 e 36 semanas de gestação que receberam uma única dose intramuscular de 120 µg de uma vacina candidata pré-fusional bivalente (VSR A e B) à base de proteína F (RSVpreF) (3.682 participantes) ou placebo (3.676 participantes). Foram avaliadas mais de 7.000 gestantes e seus recém-nascidos que receberam a vacina RSVpreF ou placebo. Os dois desfechos primários de eficácia foram doença grave do trato respiratório associada ao VSR com atendimento médico e doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com atendimento médico em lactentes dentro de 90, 120, 150 e 180 dias após o nascimento. Na análise, doença grave do trato respiratório inferior, clinicamente atendida, ocorreu dentro de 90 dias após o nascimento, e a eficácia da vacina foi de 81,8% (IC de 95%: 40-96); e com 180 dias após o nascimento a eficácia da vacina foi de 69,4% (IC de 95%: 44,3-84,1). Nenhum sinal de segurança foi detectado em participantes maternas ou em lactentes e crianças de até 24 meses de idade. As incidências de eventos adversos relatados dentro de um mês após a dose ou dentro de um mês após o nascimento foram semelhantes no grupo da vacina e no grupo do placebo (13,1% e 34,5%, respectivamente). Embora sem significância estatística, houve discreto aumento, no grupo da vacina, de partos prematuros e desenvolvimento de

doença hipertensiva gestacional, sem relação causal com a imunização. Portanto, a vacina RSVpreF administrada durante a gravidez foi eficaz na prevenção de doença grave do trato respiratório inferior associada ao VSR, clinicamente atendida, em lactentes, e até o momento sem preocupações com segurança.<sup>(21)</sup>

### Quais as estratégias na prevenção das infecções por VSR nos adultos?

- Imunização de adultos (maiores de 60 anos de idade) para prevenção das infecções por VSR.

Foram realizados ensaios clínicos controlados por placebo, randomizados com as duas vacinas, uma já aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa (Arexvy®) e outra aguardando avaliação (Abrysvo®). Em relação à primeira vacina (Arexvy®), adultos com 60 anos de idade ou mais receberam uma dose única da vacina pré-fusão de VSR com adjuvante AS01E à base de proteína F (RSVPreF3 OA) ou placebo. O objetivo principal do estudo foi demonstrar a eficácia de uma dose da vacina RSVPreF3 OA contra doença do trato respiratório inferior relacionada ao VSR confirmada por RT-PCR. Os desfechos secundários incluíram avaliação da eficácia contra doença grave do trato respiratório inferior relacionada ao VSR, infecção respiratória aguda relacionada ao VSR e doença do trato respiratório inferior de acordo com o subtipo de VSR (A ou B), a faixa etária do participante, a presença ou ausência de comorbidades e o estado de fragilidade no início do estudo. As comorbidades de interesse avaliadas foram doença pulmonar crônica como DPOC e asma, cardiopatias como insuficiência cardíaca congestiva e doença coronariana, diabetes tipos 1 e 2, e insuficiência hepática e renal.<sup>(22)</sup>

A eficácia da vacina contra doença do trato respiratório inferior relacionada ao VSR confirmada por RT-PCR foi de 82,6% (IC de 95%: 58-94%). A eficácia da vacina foi de 94,1% (IC de 95%: 62-99%) contra doenças graves do trato respiratório inferior relacionadas ao VSR e de 71,7% (IC de 95%: 56-82%) contra o VSR com infecção respiratória aguda relacionada. A eficácia da vacina para quem apresentava pelo menos uma comorbidade foi de 94,6% (IC de 95%: 66-99%). A eficácia da vacina foi semelhante contra os subtipos A e B do VSR tanto para doença do trato respiratório inferior relacionada ao VSR (84,6% [subtipo A] e 80,9% [subtipo B]) como para infecção respiratória aguda relacionada ao VSR (71,9% [subtipo A] e 70,6% [subtipo B]). Em relação à segurança, a vacina RSVPreF3OA foi mais reatogênica que o placebo, mas a maioria dos eventos adversos foi transitória, com gravidade leve a moderada, com duração média de um a dois dias. As incidências de eventos adversos graves e de potenciais doenças imunomediadas foram semelhantes nos dois grupos. Portanto, a vacina apresentou um perfil de segurança aceitável e preveniu infecção respiratória aguda, doença do trato respiratório inferior e doença grave relacionada ao VSR em adultos com 60 anos de idade ou mais, independentemente do subtipo de VSR e a presença de condições coexistentes subjacentes.<sup>(22)</sup>

Ainda em relação à imunização em idosos, quanto aos dados de eficácia e segurança dos estudos da vacina que está em análise, temos os resultados de um ensaio clínico randomizado controlado por placebo em adultos maiores que 60 anos de idade. Os participantes receberam uma única injeção intramuscular da vacina RSVpreF na dose de 120 µg (RSV subgrupos A e B, 60 µg cada) ou placebo. Os dois desfechos primários foram a eficácia da vacina contra doenças sazonais do trato respiratório inferior associadas ao VSR com pelo menos dois ou três sinais ou sintomas. O desfecho secundário foi a eficácia da vacina contra doenças respiratórias agudas associadas ao VSR. Essa vacina (Abrysvo®) mostrou eficácia para doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com pelo menos dois sinais ou sintomas, de 66,7% (IC 95% 28-85). A eficácia da vacina para doença do trato respiratório inferior associada ao VSR com pelo menos três sinais ou sintomas foi de 85,7% (IC de 95%: 32-72). A doença respiratória aguda associada ao VSR mostrou eficácia de 62,1% (IC de 95%: 37-77). Em relação à segurança, a incidência de reações locais foi maior com a vacina (12%) do que com o placebo (7%); as incidências de eventos sistêmicos foram semelhantes (27% e 26%, respectivamente). Foram relatadas taxas semelhantes de eventos adversos até um mês após a injeção (vacina: 9,0%; placebo: 8,5%). Eventos adversos graves ou com risco de vida foram relatados em 0,5% dos que receberam a vacina e em 0,4% dos que receberam placebo. Eventos adversos graves foram relatados em 2,3% dos participantes de cada grupo até a data-limite dos dados. Portanto, a vacina preveniu doenças do trato respiratório inferior associadas ao VSR e doenças respiratórias agudas associadas ao VSR em adultos (maiores de 60 anos de idade), sem preocupações com a segurança.<sup>(23,24)</sup>

Em recente publicação, um estudo de nova vacina contra VSR de fase 2-3, em andamento, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com adultos com 60 anos de idade ou mais que receberam uma dose da vacina candidata (mRNA-1345 [50 µg]) ou uma dose de placebo. O objetivo final foi avaliar a eficácia na prevenção da doença respiratória aguda associada ao VSR, assim como foi avaliada também a segurança. Como resultado, uma dose única da vacina mRNA-1345 foi segura e mostrou menor incidência de doenças do trato respiratório inferior associadas ao VSR, em comparação com placebo, entre adultos com 60 anos de idade ou mais.<sup>(25,26)</sup>

### Como estão as análises das Agências Regulatórias no mundo e no Brasil?

Em 21 de agosto de 2023, a agência dos Estados Unidos Food and Drug Administration (FDA) aprovou uma vacina contra o VSR para uso em gestantes, a fim de prevenir doenças do trato respiratório inferior e sua forma grave causada pelo VSR em bebês desde o nascimento até os 6 meses de idade (Abrysvo®). A vacina foi aprovada para uso entre 32 e 36 semanas de idade gestacional, administrada como uma injeção de dose única por via intramuscular.<sup>(22)</sup> A União Europeia, por meio da European Medicines Agency

(EMA), também autorizou a mesma vacina para uso em gestantes, entre 24 e 36 semanas de gestação, em dose única por via intramuscular.<sup>(23)</sup> No Brasil essa vacina foi submetida para aprovação e está, no momento da elaboração deste Febrasgo Position Statement (FPS), sob análise pela Anvisa.

Aprovações das Agências Regulatórias:

- O FDA aprovou duas vacinas VSR para adultos:
  - Arexvy® GSK, em 3 de maio de 2023, para idosos com 60 ou mais;<sup>(27)</sup>
  - Abrysvo® Pfizer, em 31 de maio de 2023, para idosos com 60 ou mais anos.<sup>(28)</sup>

Em 21 de junho de 2023, o Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização do CDC recomendou a vacinação contra o VSR para adultos com idade maior de 60 anos, oferecida a adultos individuais, recomendando a decisão clínica a ser compartilhada.<sup>(3)</sup>

Em 21 de agosto de 2023, a agência dos Estados Unidos FDA aprovou uma vacina contra o VSR para uso em gestantes, a fim de prevenir doenças do trato respiratório inferior e sua forma grave causada pelo VSR em bebês desde o nascimento até os 6 meses de idade (Abrysvo®).<sup>(22)</sup> A vacina foi aprovada para uso entre 32 e 36 semanas de idade gestacional, administrada como uma injeção de dose única por via intramuscular.<sup>(28)</sup>

A União Europeia, por meio da EMA, também autorizou a mesma vacina para uso em gestantes, entre 24 e 36 semanas de gestação, em dose única, por via intramuscular.<sup>(29)</sup>

No Brasil essa vacina foi submetida para aprovação e está, no momento da elaboração deste FPS, sob análise pela Anvisa.<sup>(30)</sup>

## Considerações finais

A infecção por VSR é uma virose importante nas faixas etárias extremas, lactentes, crianças, idosos e adultos de alto risco, com um impacto negativo na saúde semelhante à da gripe A não pandêmica. Nessa população especial, a taxa da vacinação contra a influenza é elevada e com a recente aprovação da vacina contra o VSR para idosos em nosso país, e a possível aprovação para gestantes, os profissionais de saúde vão poder oferecer os benefícios da proteção contra essa infecção.

## Referências

1. Ali A, Lopardo G, Scarpellini B, Stein RT, Ribeiro D. Systematic review on respiratory syncytial virus epidemiology in adults and the elderly in Latin America. *Int J Infect Dis.* 2020;90:170-80. doi: 10.1016/j.ijid.2019.10.025
2. Souza AC. Vigilância do vírus sincial respiratório no Brasil: uma contribuição à formulação de políticas públicas [dissertação]. Brasília (DF): Fundação Oswaldo Cruz; 2017 [cited 2023 Oct 10]. Available from: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/cict/49261/ana\\_souza\\_fiodf\\_mest\\_2017.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/cict/49261/ana_souza_fiodf_mest_2017.pdf?sequence=2&isAllowed=y)
3. Melgar M, Britton A, Roper LE, Talbot HK, Long SS, Kotton CN, et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(29):793-801. doi: 10.15585/mmwr.mm7229a4
4. Riccò M, Ferraro P, Corrado S, Zaniboni A, Satta E, Ranzieri S. Respiratory syncytial virus in pregnant women: systematic review and meta-analysis. *Women.* 2022;2(2):147-60. doi: 10.3390/women2020016
5. Villar-Álvarez F, de la Rosa-Carrillo D, Fariñas-Guerrero F, Jiménez-Ruiz CA. Immunosenescence, immune fitness and vaccination schedule in the adult respiratory patient. *Open Respir Arch.* 2022;4(3):100181. doi: 10.1016/j.opresp.2022.100181
6. Jenkins VA, Hoet B, Hochrein H, De Moerlooze L. The quest for a respiratory syncytial virus vaccine for older adults: thinking beyond the F Protein. *Vaccines (Basel).* 2023;11(2):382. doi: 10.3390/vaccines11020382
7. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Piçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: a systematic literature review and meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses.* 2023;17(1):e13031. doi: 10.1111/irv.13031
8. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Vigilância das Síndromes Gripais: influenza, covid-19 e outros vírus respiratórios de importância em saúde pública. Informe Epidemiológico. 21 nov. 2023 [2023 Oct 10];46. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/coronavirus/atualizacao-de-casos/informe-se-46-vigilancia-das-sindromes-gripais-influenza-covid-19-e-outros-virus-respiratorios-de-importancia-em-saude-publica/view>
9. Luna LK, Cruz JS, Chaves TS, Bellei N. Comparative analysis of respiratory syncytial virus frequency rates and viral load in different patient cohorts in a University Hospital in São Paulo, Brazil, over an eight-year period (2005-2013). *Braz J Infect Dis.* 2023;27(6):103702. doi: 10.1016/j.bjid.2023.103702
10. National Foundation for Infectious Diseases. Call to action: reducing the burden of RSV across the lifespan. 2023 [2023 Oct 10]. Available from: <https://www.nfid.org/wp-content/uploads/2023/04/NFID-RSV-Call-to-Action.pdf>
11. Havers FP, Whitaker M, Melgar M, Chatwani B, Chai SJ, Alden NB, et al. Characteristics and outcomes among adults aged ≥60 years hospitalized with laboratory-confirmed Respiratory Syncytial Virus – RSV-NET, 12 States, July 2022–June 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(40):1075-82. doi: 10.15585/mmwr.mm7240a1
12. SRAG: Síndrome Respiratória Aguda Grave. Bol InfoGripe. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://bit.ly/mave-infogripe-boletim-actual-fiocruz>
13. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Influenza - Sazonalidade 2023 (SE 01 – 24/2023). 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: [https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/influenza/2023/infolu23\\_se0124.pdf](https://www.saude.sp.gov.br/resources/cve-centro-de-vigilancia-epidemiologica/areas-de-vigilancia/doencas-de-transmissao-respiratoria/influenza/2023/infolu23_se0124.pdf)
14. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia. Nota Técnica: vírus sincial respiratório em adultos no Brasil. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://sbgg.org.br/wp-content/uploads/2023/11/Virus-Sincial-Respiratorio-em-adultos-no-Brasil-1.pdf>
15. Mejias A, Rodríguez-Fernández R, Oliva S, Peoples ME, Ramilo O. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(1):36-46. doi: 10.1016/j.anai.2020.03.017
16. PATH. RSV vaccine and mAb snapshot. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>
17. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação: medicamento: palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2023/cp-36-Palivizumabe>
18. Sadeck L, Kfourri R; Sociedade Brasileira de Pediatria. Atenção: Vírus Sincial Respiratório. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: [https://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/Boletim\\_SBP\\_VSR\\_LSRK.pdf](https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Boletim_SBP_VSR_LSRK.pdf)
19. Kfourri RA. Processo de incorporação do palivizumabe no Rol da ANS. *Rev Imun.* 2018 [cited 2023 Oct 10];11(4):16-9. Available from: <https://sbim.org.br/images/revistas/revista-imuniz-sbim-v11-n4-2018.pdf>
20. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Beyfortus® (nirsevimabe): novo registro. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/beyfortus-r-nirsevimabe-novo-registro>
21. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EA, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1451-64. doi: 10.1056/NEJMoa2216480
22. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first vaccine for pregnant individuals to prevent RSV in infants. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>
23. European Medicines Agency. Abrysvo: respiratory syncytial vaccine (bivalent, recombinant) 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo>

24. Papi A, Ison MG, Langley JM; AReSVI-006 Study Group. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604
25. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1465-77. doi: 10.1056/NEJMoa2213836
26. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and safety of an mRNA-Based RSV PreF vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;389(24):2233-44. doi: 10.1056/NEJMoa2307079
27. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves first Respiratory Syncytial Virus (RSV) vaccine: Arexvy approved for individuals 60 years of age and older. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine>
28. U.S. FDA approves ABRYSVO™, Pfizer's vaccine for the prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in older adults. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-abrysvotm-pfizers-vaccine-prevention>
29. European Medicines Agency. Arexvy: recombinant respiratory syncytial virus pre-fusion F protein, adjuvanted with AS01E. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/arexvy>
30. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa aprova registro de primeira vacina para bronquiolite: a vacina Arexvy foi aprovada para uso em adultos com 60 anos de idade ou mais. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-registro-de-primeira-vacina-para-bronquiolite>

**Cecília Maria Roteli-Martins** 

Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

**Isabela de Assis Martins Ballalai** 

Sociedade Brasileira de Imunizações, São Paulo, SP, Brasil.

**Renato de Ávila Kfour** 

Departamento de Imunizações da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), Curitiba, PR, Brasil.

**Susana Cristina Aidé Viviani Fialho** 

Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

**Conflitos de interesse:** nada a declarar.

**Comissão Nacional Especializada em Vacinas da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (FEBRASGO)**

Presidente:

Cecília Maria Roteli Martins

Vice-presidente:

Nilma Antas Neves

Secretária:

Susana Cristina Aidé Viviani Fialho

Membros:

André Luis Ferreira Santos

Angelina Farias Maia

Fabiola Zoppas Fridman

Giuliane Jesus Lajos

Isabella de Assis Martins Ballalai

Juarez Cunha

Julio Cesar Teixeira

Manoel Afonso Guimaraes Goncalves

Marcia Marly Winck Yamamoto De Medeiros

Renata Robial

Renato de Ávila Kfour

Valentino Antonio Magno