

# POSICIONAMENTO CONJUNTO

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA E  
SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

Nº 129, 18 de Janeiro de 2024

## IMUNIZAÇÃO PASSIVA COM NIRSEVIMABE PARA PREVENÇÃO DA DOENÇA PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR) EM CRIANÇAS

**RELATORES:** Marco Aurélio P. Sáfyadi<sup>a</sup> e Renato de Ávila Kfoury<sup>b,c</sup>

a. Departamento Científico de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pediatria

b. Departamento Científico de Imunizações, Sociedade Brasileira de Pediatria

c. Sociedade Brasileira de Imunizações

### DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE INFECTOLOGIA (GESTÃO 2022-2024)

**PRESIDENTE:** Marco Aurélio Palazzi Sáfyadi

**SECRETÁRIA:** Cristina de Oliveira Rodrigues

**CONSELHO CIENTÍFICO:** Anne Layze Galastri, Carolina Frizzera Dias,  
Denise Cardoso das Neves Sztajn bok, Eitan Naaman Berezin,  
Gabriela Araujo Costa, Jailson de Barros Correia,  
Maria Cleonice Aguiar Justino, Roberio Dias Leite

### DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE IMUNIZAÇÕES (GESTÃO 2022-2024)

**PRESIDENTE:** Renato de Ávila Kfoury

**SECRETÁRIO:** Eduardo Jorge da Fonseca Lima

**CONSELHO CIENTÍFICO:** Analíria Moraes Pimentel, Euzanete Maria Coser, Helena Keico Sato,  
Isabella de Assis Ballalai, Normeide Pedreira dos Santos Franca,  
Jocileide Sales Campos, Juarez Cunha, Melissa Palmieri,  
Ricardo Queiroz Gurgel, Sonia Maria de Faria

## INTRODUÇÃO

O vírus sincicial respiratório (VSR) é a causa mais comum de infecção do trato respiratório inferior (responsável por aproximadamente 80% das bronquiolites e até 60% das pneumonias em menores de dois anos), com a grande maioria das crianças experimentando pelo menos um episódio de infecção pelo VSR antes de completarem um ou dois anos de vida. A elevada prevalência da infecção pelo VSR, assim como as características clínicas da doença em bebês, faz com que se estime que uma em cada cinco crianças irá necessitar de atendimento médico ambulatorial devido à infecção pelo VSR e que uma em cada 50 crianças será hospitalizada ainda no primeiro ano de vida.<sup>1-4</sup> Estima-se que as infecções do trato respiratório inferior (ITRI) pelo VSR causem entre dois e três milhões de hospitalizações e aproximadamente entre 60.000 a 120.000 mortes em crianças menores de cinco anos anualmente, com um dado ainda mais dramático: mais de 95% dos episódios agudos de ITRI associados ao VSR e mais de 97% das mortes atribuíveis ao VSR em todas as faixas etárias ocorreram em países de baixa e média renda (LMIC), incluindo o Brasil.<sup>2,6</sup> Estes dados fazem do VSR a principal causa de mortalidade entre bebês além do período pós-neonatal.

As infecções pelo VSR têm comportamento sazonal bem definido em regiões de clima temperado, com predomínio de circulação entre os meses de outono e inverno. Em regiões tropicais o comportamento sazonal é menos previsível, podendo apresentar dois picos, na primavera e no outono, ou registro de atividade ao longo de todo ano. No Brasil, estudo realizado no período anterior à pandemia pela COVID-19, com dados coletados pelo sistema de vigilância epidemiológica de síndrome gripal e hospitalizações associadas a infecção por VSR, mostrou uma clara sazonalidade da prevalência do VSR, com diferenças regionais. Nas regiões Norte e Centro-Oeste o pico de atividade ocorreu em abril, na região Nordeste em

maio, na região Sudeste em abril e na região Sul em junho.<sup>6</sup>

É importante destacar que, a despeito da presença de fatores conhecidos de risco associados à maior gravidade da infecção pelo VSR, 70% a 80% das hospitalizações e mortes associadas ao VSR ocorrem em crianças nascidas a termo, previamente saudáveis. A idade cronológica é o principal fator de risco preditivo de maior gravidade na bronquiolite, com a maioria das hospitalizações ocorrendo nos primeiros seis meses de idade, particularmente entre um e três meses de vida, coincidindo com o período de queda dos anticorpos adquiridos passivamente durante a gestação.<sup>1,2</sup> O fato desta passagem de anticorpos neutralizantes transplacentários ocorrer primordialmente no terceiro trimestre da gestação explica, em parte, o maior risco de doença grave nos lactentes que nascem prematuros, sem tempo, portanto, para receber uma quantidade eficiente de anticorpos intraútero. Apesar da idade ser o principal fator de risco identificado, a presença de determinadas condições também contribui para maiores taxas de hospitalização e ocorrência de doença mais grave pelo VSR. Entre estas condições destacamos a prematuridade, a doença pulmonar crônica da prematuridade e a doença cardíaca congênita.<sup>1,7,8</sup>

Foram ainda identificadas outras condições associadas a maior risco de hospitalização, como baixo peso ao nascimento, particularmente nas crianças com peso de nascimento abaixo do percentil 10, imunodeficiências adquiridas ou congênitas, síndrome de Down e outras alterações cromossômicas, doenças neuromusculares, fibrose cística, doença hepática, erros inatos do metabolismo e doença pulmonar intersticial, apesar dos dados relacionados a estas condições serem de menor evidência, quando comparados aos grupos previamente destacados.<sup>1,7,8</sup>

Embora o VSR seja uma causa comum de ITRI em lactentes e crianças pequenas, estudos recentes reconhecem cada vez com maior frequência o seu papel também como causa relevante de doenças graves e hospitalizações em idosos e em adultos com condições cardiopulmonares crônicas.<sup>9</sup>

Em face desta dramática realidade, a prevenção das infecções associadas ao VSR foi identificada como uma prioridade pela Organização Mundial da Saúde (OMS) há mais de duas décadas. A possibilidade de poder prevenir a infecção pelo VSR ganhou ainda mais importância a partir do acúmulo de evidências sugerindo a possibilidade de que lactentes hospitalizados com ITRI (especialmente as causadas pelo VSR e pelo rinovírus) têm maior risco de desenvolver episódios recorrentes de sibilância e asma no futuro, quando comparados a crianças que não tiveram quadros graves de bronquiolite.<sup>10,11</sup>

Apesar de todos os esforços realizados nas últimas décadas na tentativa do desenvolvimento de estratégias terapêuticas, ainda não dispomos de drogas antivirais específicas para combater as infecções pelo VRS. As atuais medidas de prevenção disponíveis se concentravam em medidas de higiene para redução do risco de transmissão e no uso do palivizumabe, um anticorpo monoclonal indicado apenas para crianças de alto risco, incluindo bebês prematuros e aqueles com doença cardíaca congênita e displasia broncopulmonar.<sup>12</sup>

Em outubro de 2023 a ANVISA autorizou no Brasil o uso de nirsevimabe, um anticorpo monoclonal, para a prevenção da infecção por VRS em lactentes, com as seguintes indicações: recém-nascidos e lactentes durante sua primeira temporada de circulação do VSR e crianças de até 24 meses que permanecem vulneráveis à doença grave pelo VSR, que pode incluir crianças com as seguintes condições clínicas: doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP); doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica; fibrose cística; doenças neuromusculares; anomalias congênitas das vias aéreas; crianças imunocomprometidas; ou Síndrome de Down.<sup>13</sup>

Outras ferramentas de prevenção da doença devem, em breve, ser também autorizadas para uso no Brasil, como a imunização materna com a vacina da proteína F pré-fusão, que recentemente se mostrou eficaz na redução do risco de internação hospitalar decorrente de infecção do

trato respiratório inferior pelo VSR nos primeiros 180 dias de vida,<sup>14</sup> assim como outros anticorpos monoclonais de ação prolongada.<sup>11,12</sup>

Em consequência destas novidades na prevenção e sua potencial relevância, com perspectivas de profundas mudanças na carga de morbimortalidade associada ao VRS em crianças, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), por seus departamentos de infectologia e de imunizações, em parceria com a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm), consideraram ser relevante e oportuno emitir uma declaração oficial de posicionamento, incluindo recomendações sobre o uso de nirsevimabe para a prevenção da doença causada pelo VSR.

Neste documento científico, fazemos uma revisão das mais recentes evidências relacionadas à carga da doença pelo VSR em crianças, seguida de um resumo dos principais resultados dos estudos clínicos com o nirsevimabe que serviram de base para este posicionamento.

## VIRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: PATOGENESE

O VSR é um vírus de RNA de fita simples pertencente à família *pneumoviridae* (Gênero: *orthopneumovirus*). É composto por dois subtipos, VSR-A e VSR-B, ambos causadores de infecções agudas do trato respiratório superior e inferior, não havendo uma associação clara entre o subtipo de VSR e a gravidade da doença. Seu genoma codifica 11 diferentes proteínas, sendo a glicoproteína G, de adesão, uma importante determinante de sua antigenicidade e susceptível a frequentes alterações na sua composição, fato que permite que o VSR escape das respostas imunológicas desencadeadas em infecções anteriores.<sup>15</sup>

A resposta imune após a infecção natural é incompleta e a reinfecção, apesar de menos sintomática, é frequente durante a vida. Apesar da importância da presença de anticorpos

neutralizantes contra as glicoproteínas de superfície para a proteção contra a infecção pelo VSR, a imunidade celular mediada pelas células T parece desempenhar papel fundamental na eliminação do vírus durante a infecção. Em lactentes que não tinham tido infecções anteriores, a presença de doença grave pelo VSR parece estar associada à ausência de resposta adaptativa T citotóxica.<sup>7,8</sup>

## MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS E DIAGNÓSTICO

O período de incubação, desde a infecção até o início dos sintomas varia de dois a oito dias. O período de transmissibilidade tem início 48 horas antes do início dos sintomas e se estende até a melhora clínica; em lactentes e crianças menores, a disseminação do vírus pode persistir por períodos mais prolongados. A transmissão ocorre pelo contato direto com secreções respiratórias de pessoas 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.<sup>1,7</sup>

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. A bronquiolite é a mais frequente das formas clínicas com comprometimento do trato respiratório inferior em lactentes infectados pelo VSR, mas pneumonia e laringite são também apresentações frequentes. Várias definições de bronquiolite foram propostas, mas geralmente aplica-se o termo para definir o primeiro episódio de sibilância em lactentes menores de um ano de idade. O quadro clínico em lactentes com bronquiolite é caracterizado por infecção do trato respiratório inferior, com febre baixa, cori-

za, tosse com sibilância, taquipneia, desconforto respiratório e presença de retrações subcostais e intercostais. Em prematuros pode-se observar a presença de episódios de apneia associados à infecção pelo VSR.<sup>1,7,8</sup>

O diagnóstico da bronquiolite é clínico e baseado nos sinais e sintomas respiratórios típicos da doença. Os principais achados radiológicos 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>16</sup>

## TRATAMENTO

Não existem medicamentos específicos para o tratamento da doença causada pelo VSR. As diretrizes de tratamento publicadas pela Academia Americana de Pediatria (AAP)<sup>16</sup> enfatizam que o diagnóstico deve ser baseado na história e no exame físico, sem necessidade de uso rotineiro de radiografias de tórax e exames laboratoriais. O uso de drogas beta2 agonistas, adrenalina ou corticosteroides não está recomendado para o tratamento de crianças com bronquiolite. Medidas de suporte ventilatório e de manutenção do estado geral, quando necessárias, são indicadas. Apenas os casos que apresentam infecções bacterianas concomitantes precisam ser tratados com antibioticoterapia.

## PREVENÇÃO COM ESTRATÉGIAS DE IMUNIZAÇÃO PASSIVA

A imunização passiva com anticorpos monoclonais (mAbs) demonstrou ser uma estratégia segura e eficaz para proteção de lactentes

jovens contra as infecções. Estes mAbs podem ser fabricados *in vitro* em grandes quantidades com alta especificidade e consistência. Nos últimos anos, o desenvolvimento de mAbs humanos altamente potentes fornecem novas oportunidades de profilaxia.<sup>12</sup>

Até o ano de 2023, a principal ferramenta para a prevenção das infecções pelo VSR, em razão da ausência de vacinas licenciadas, baseava-se no uso do palivizumabe - um anticorpo monoclonal (IgG1) humanizado, direcionado contra um epítipo conservado da proteína de fusão F na superfície do VSR. Este anticorpo monoclonal humanizado é composto de 95% de sequências de aminoácidos humanos e 5% de murinos. O palivizumabe apresenta atividade neutralizante e inibitória da fusão contra o VSR.<sup>8</sup>

O palivizumabe foi inicialmente licenciado nos Estados Unidos no final dos anos 1990 e em seguida em diversos países do mundo, incluindo o Brasil, para profilaxia em lactentes com maior risco de infecção pelo VSR.

O licenciamento baseou-se no resultado de um estudo conduzido nos Estados Unidos, Reino Unido e Canadá, randomizado duplo-cego, controlado com placebo, que incluiu 1502 lactentes prematuros ou com doença pulmonar crônica (broncodisplasia), demonstrando que a imunoprofilaxia (cinco administrações intramusculares mensais de palivizumabe, 15mg/kg) reduziu em aproximadamente 55% as taxas de hospitalização por VSR (10,6% no grupo placebo contra 4,8% entre os lactentes de alto risco que receberam palivizumabe ( $p < 0,001$ )).<sup>17</sup> Os resultados do estudo mostraram ainda menos tempo de hospitalização, necessidade de uso de oxigênio e menores taxas de admissão em UTI entre os lactentes que receberam o palivizumabe. Não foi observada diferença nas taxas de eventos adversos nos dois grupos estudados.<sup>10</sup> Em outro estudo clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo, realizado em lactentes com cardiopatia congênita evidenciou-se redução de 45% no risco de hospitalizações por VSR (9,7% vs 5,3%,  $p < 0,01$ ).<sup>18</sup> Dados de vigilância, de mundo real, confirmaram a efetividade do palivizu-

mabe para a redução do risco de hospitalização associado ao VSR entre lactentes.

No Brasil o uso do palivizumabe para prevenção das infecções pelo VSR está regulamentado pela portaria publicada pelo Ministério da Saúde, sendo também parte do rol de procedimentos da Agência Nacional de Saúde (ANS), incluindo as seguintes recomendações:<sup>19</sup>

- Crianças com menores de um ano de idade que nasceram prematuras com idade gestacional menor ou igual a 28 semanas;
- Crianças com até dois anos de idade com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

A posologia recomendada de palivizumabe é de 15mg/kg de peso corporal, administrados por via intramuscular, uma vez por mês durante o período de maior prevalência do VSR previsto na respectiva comunidade, no total de, no máximo, cinco aplicações mensais consecutivas, dentro do período sazonal, que é variável nas diferentes regiões do Brasil.

O palivizumabe, em função de sua meia vida de curta duração, é um anticorpo monoclonal que implica em necessidade de administrações mensais durante a sazonalidade do VRS. Além disso, o elevado custo deste anticorpo monoclonal limita o seu uso fazendo com que uma proporção muito pequena dos bebês no primeiro ano de vida possa efetivamente se valer desta estratégia.

### NOVOS ANTICORPOS MONOCLONAIS PARA PREVENÇÃO DA DOENÇA CAUSADA PELO VSR

A OMS definiu em 2022, quais seriam, no seu entender, as características que idealmente deveriam estar presentes em novos anticorpos monoclonais para imunização passiva e prevenção da doença causada pelo VSR em lactentes:<sup>11</sup>

- Promover a prevenção da doença grave por VSR durante a primeira infância;
- Possibilidade de indicação e uso para todos os lactentes nos primeiros seis meses de vida;
- Regime de dose única, ao nascimento, intramuscular ou subcutânea;
- Ter perfil de segurança comparável ao das vacinas recomendadas pela OMS na mesma idade (p ex. Hepatite B);
- Pelo menos 70% de eficácia contra a doença grave confirmada pelo VSR por pelo menos cinco meses;
- Proteção contra os subtipos A e B do VSR;
- Sem interferência com quaisquer vacinas coadministradas;
- Custo acessível em países de baixa e média renda

Entre os novos anticorpos monoclonais que estavam em desenvolvimento clínico, o primeiro que se tornou disponível para uso em diversos países, já em 2023, foi o nirsevimabe. Trata-se de um novo anticorpo monoclonal humano, recombinante, neutralizante de imunoglobulina G1 kappa direcionado à conformação de pré-fusão da proteína de fusão (F) do VSR. Essencialmente, ele se liga à proteína F para prevenir a entrada do vírus nas células. O nirsevimabe também tem uma substituição de três aminoácidos resultando em meia-vida estendida, prolongando, portanto, a duração de sua ação protetora.<sup>12</sup>

Em comparação com o palivizumabe, o nirsevimabe mostrou maior potência na redução da carga viral pulmonar em modelos animais. Além disso, o nirsevimabe foi concebido como uma imunização passiva de dose única para todos os

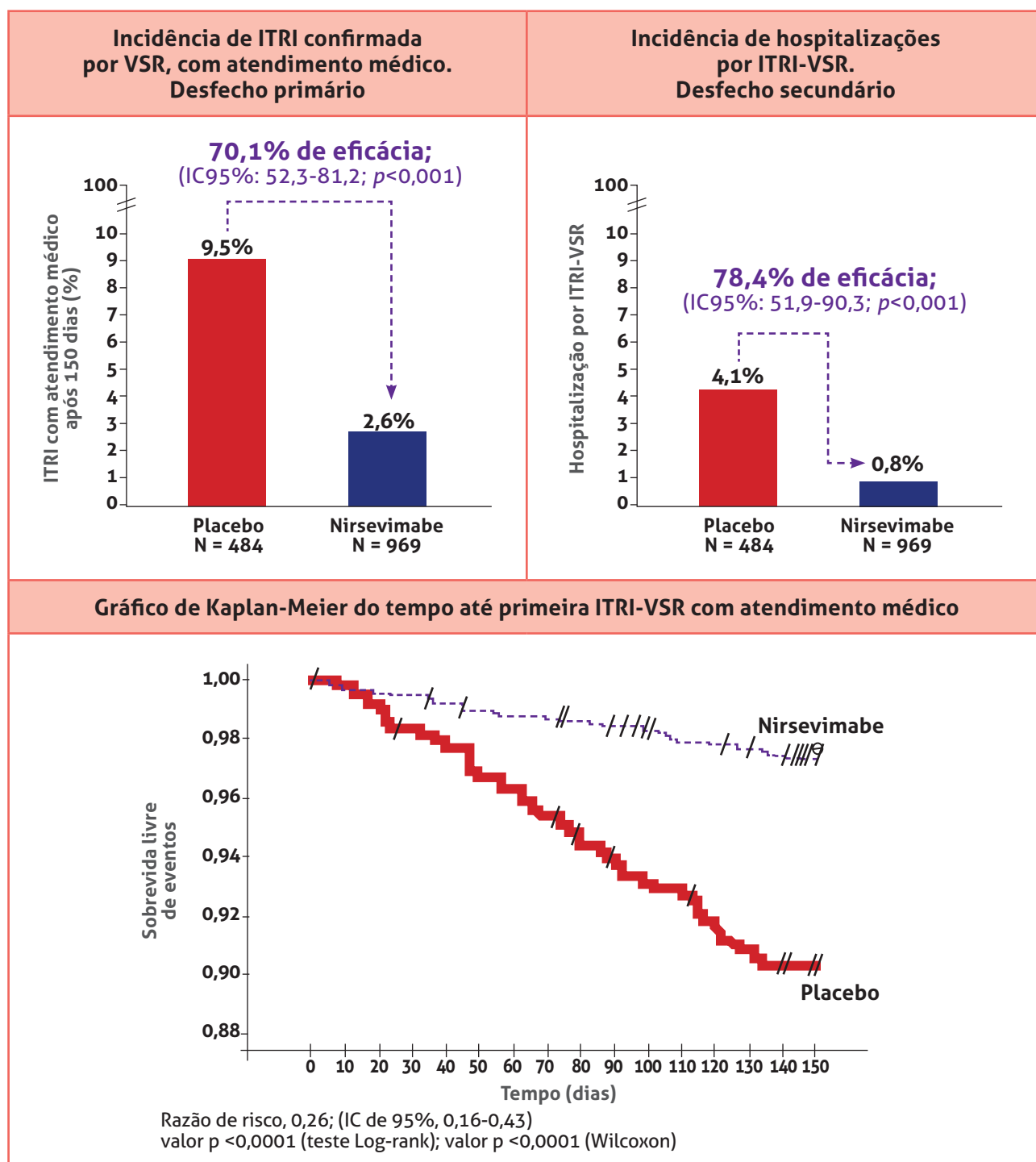
lactentes que experimentam sua primeira temporada de VSR, enquanto o palivizumabe requer cinco doses mensais para cobrir uma temporada do vírus. Os dados de segurança, resposta imune e de eficácia foram extraídos principalmente de quatro ensaios clínicos de fase 2b e 3, a seguir descritos em detalhes.<sup>20-24</sup>

O primeiro destes estudos, um estudo de fase IIb, foi conduzido em 23 países nos hemisférios norte e sul, entre novembro de 2016 e dezembro de 2017, e incluiu em sua análise 1453 bebês prematuros saudáveis (entre 29 semanas e 0 dias e 34 semanas e 6 dias de idade gestacional) em sua primeira temporada de VSR, não elegíveis para receber palivizumabe (de acordo com as diretrizes nacionais/locais). Eram também critérios de elegibilidade não ter recebido palivizumabe ou qualquer outro anticorpo ou vacina para profilaxia do VSR e não ter tido infecção prévia por VSR ou doença aguda no momento da randomização. Os bebês foram randomizados na proporção de 2:1 para receber o nirsevimabe na dose de 50mg ou placebo, independentemente de seu peso.<sup>20</sup>

A eficácia para a prevenção do desfecho primário do estudo (infecção do trato respiratório inferior, motivando atendimento médico, comprovadamente devida ao VSR nos primeiros 150 dias após a administração do produto) foi de 70,1% (IC95%: 52,3-81,2,  $p < 0,0001$ ) – incidência de 2,6% no grupo nirsevimabe versus 9,5% no grupo placebo.

Além disso, a eficácia para prevenção do desfecho secundário (hospitalização por VSR até 150 dias após a administração do produto) foi de 78,4% (IC95%: 51,9-90,3,  $p = 0,0002$ ) – incidência de 0,8% no grupo nirsevimabe versus 4,1% no grupo placebo.

**Figura 1. Incidência de infecção do trato respiratório inferior (ITRI), com atendimento médico, causada por VSR confirmado por RT-PCR e de hospitalização até 150 dias após a administração de nirsevimabe versus placebo (estudo de fase IIb).<sup>20</sup>**



Reduções relativas estatisticamente significativas no risco de infecções do trato respiratório inferior por VSR foram observadas em todos os subgrupos pré-especificados que receberam nirsevimabe, com exceção de lactentes com idade superior a seis meses na randomização. Uma análise farmacocinética indicou que os lactentes com 5kg ou mais de peso tiveram

uma exposição sub-ótima, resultando em eficácia inferior à dos lactentes com peso inferior a 5kg. Os estudos de fase III e fase II/III foram, por conseguinte, ajustados para avaliar a segurança e a eficácia de um nível de dose mais elevado, de 100mg em lactentes com 5kg ou mais, mantendo a dose de 50mg nos lactentes com menos de 5kg.

Figura 2. Análise do desfecho primário de eficácia em diversos subgrupos<sup>20</sup>

Subgrupo	Valor de p	Placebo (N=484)		Nirsevimabe (N=969)		RRR		RRR (95% CI)
		Número de sujeitos	Eventos observados	Número de sujeitos	Eventos observados	Favorece Placebo ←	→ Favorece Nirsevimabe	
<b>Hemisfério</b>	0.6038							
Hemisfério Norte		329	35 (7.6%)	659	12 (1.8%)		←	76.0% (52.9%, 87.8%)
Hemisfério Sul		155	21 (13.5%)	310	13 (4.2%)		←	69.0% (39.9%, 84.1%)
<b>Idade da randomização</b>	0.2291							
Idade ≤ 3 meses		257	22 (8.6%)	516	7 (1.4%)		←	84.2% (63.4%, 93.4%)
Idade > 3 to ≤ 6 meses		153	16 (10.5%)	320	13 (4.1%)		←	81.2% (21.3%, 80.8%)
Idade > 6 meses		74	8 (10.8%)	133	5 (3.8%)		←	65.2% (-2.5%, 88.2%)
<b>Sexo</b>	0.1165							
Feminino		224	24 (10.7%)	468	9 (1.9%)		←	82.1% (62.0%, 91.5%)
Masculino		260	22 (8.5%)	501	16 (3.2%)		←	62.3% (29.4%, 79.8%)
<b>Raça</b>	0.8266							
Caucasiana		355	38 (10.7%)	693	21 (3.0%)		←	71.7% (52.5%, 83.1%)
Não caucasiana		129	8 (6.2%)	275	4 (1.5%)		←	76.5% (23.5%, 92.8%)
<b>Idade Gestacional</b>	0.8253							
Idade > 29 a ≤ 32 semanas		165	18 (10.9%)	326	9 (2.8%)		←	74.7% (44.9%, 88.4%)
Idade > 32 semanas		299	25 (8.4%)	606	15 (2.5%)		←	70.4% (44.7%, 84.2%)
<b>Irmãos participando do estudo</b>	0.9970							
Sim		172	12 (7.0%)	336	6 (1.8%)		←	74.4% (33.0%, 90.2%)
Não		312	34 (10.9%)	633	19 (3.0%)		←	72.5% (52.5%, 84.0%)

IC = intervalo de confiança; RRR = redução do risco relativo

Uma taxa reduzida de infecções de trato respiratório inferior por todas as causas foi observada para os participantes que receberam nirsevimabe *versus* placebo (redução relativa de 23,5% [IC95%: 7,1 a 37,0]).<sup>25</sup> Além disso, foi observada uma taxa reduzida de hospitalização por qualquer doença respiratória para os participantes que receberam nirsevimabe *versus* placebo (redução relativa de 42,5% [IC95%: 16,3 a 60,5]).

O segundo o estudo *MELODY*, ensaio de fase III, foi constituído por uma coorte primária e uma coorte de segurança adicional de aproximadamente 1.500 participantes. Os participantes da coorte primária foram recrutados em 20 países no hemisfério norte em 2019 e um país no hemisfério sul em 2020. Um total de 1.490 lacten-

tes nascidos com mais de 35 semanas de idade gestacional foram incluídos na coorte primária e randomizados em proporção de 2:1 para receber uma dose única intramuscular de nirsevimabe (n=994; dose de 50mg se a criança com peso inferior a 5kg de peso ou 100mg se com 5kg ou mais de peso no momento da administração) ou placebo (n=496).<sup>21</sup> A escolha aleatória foi estratificada por hemisfério (norte, sul) e por idade no momento da randomização (3 meses ou menos, entre 3 e até 6 meses e acima de 6 meses). Os participantes da coorte primária foram acompanhados por um período de 510 dias após a injeção (ou seja, duas temporadas de VSR; 2019/20 e 2020/21), com 1.446 bebês acompanhados durante a segunda temporada (dias 361 a 511; n=964 nirsevimabe e n=482 placebo).<sup>22</sup>



O recrutamento no estudo MELODY foi reiniciado em abril de 2021 no hemisfério sul e em julho de 2021 no hemisfério norte (após a pausa nos recrutamentos devido à pandemia de COVID-19), com final do recrutamento em outubro de 2021, com um total de 3.012 participantes incluídos nas coortes do estudo. O estudo teve como desfecho primário a prevenção de infecção do trato respiratório inferior, motivando atendimento médico, comprovadamente causada pelo VSR nos primeiros 150 dias após a administração do produto e como desfecho secundário a prevenção de hospitalização por VSR até 150 dias após a administração do produto.

As medidas de saúde pública globais que foram implementadas para controlar a COVID-19 reduziram a circulação de todos os vírus respiratórios, incluindo o VSR, no decorrer do período do estudo. Entretanto, como já havia um número de casos suficiente para avaliação da capacidade do nirsevimabe em prevenir ITRI por VSR, foi realizada uma análise interina de eficácia antes do inicialmente planejado com os primeiros 1.490 bebês incluídos no estudo.

Nessa coorte, a eficácia para prevenção de ITRI por VSR, com atendimento médico, até o dia 150, foi de 74,9% (IC95%: 50,6 a 87,3,  $p < 0,0001$ ) - incidência de 1,2% no grupo nirsevimabe *versus* 5% no grupo placebo. A eficácia para prevenção de hospitalização, um desfecho secundário, foi

de 62,1% (IC95%: -8,6 a -86,8;  $p = 0,07$ ), não estatisticamente significativa – incidência de 0,6% no grupo nirsevimabe *versus* 1,6% no grupo placebo.<sup>21</sup>

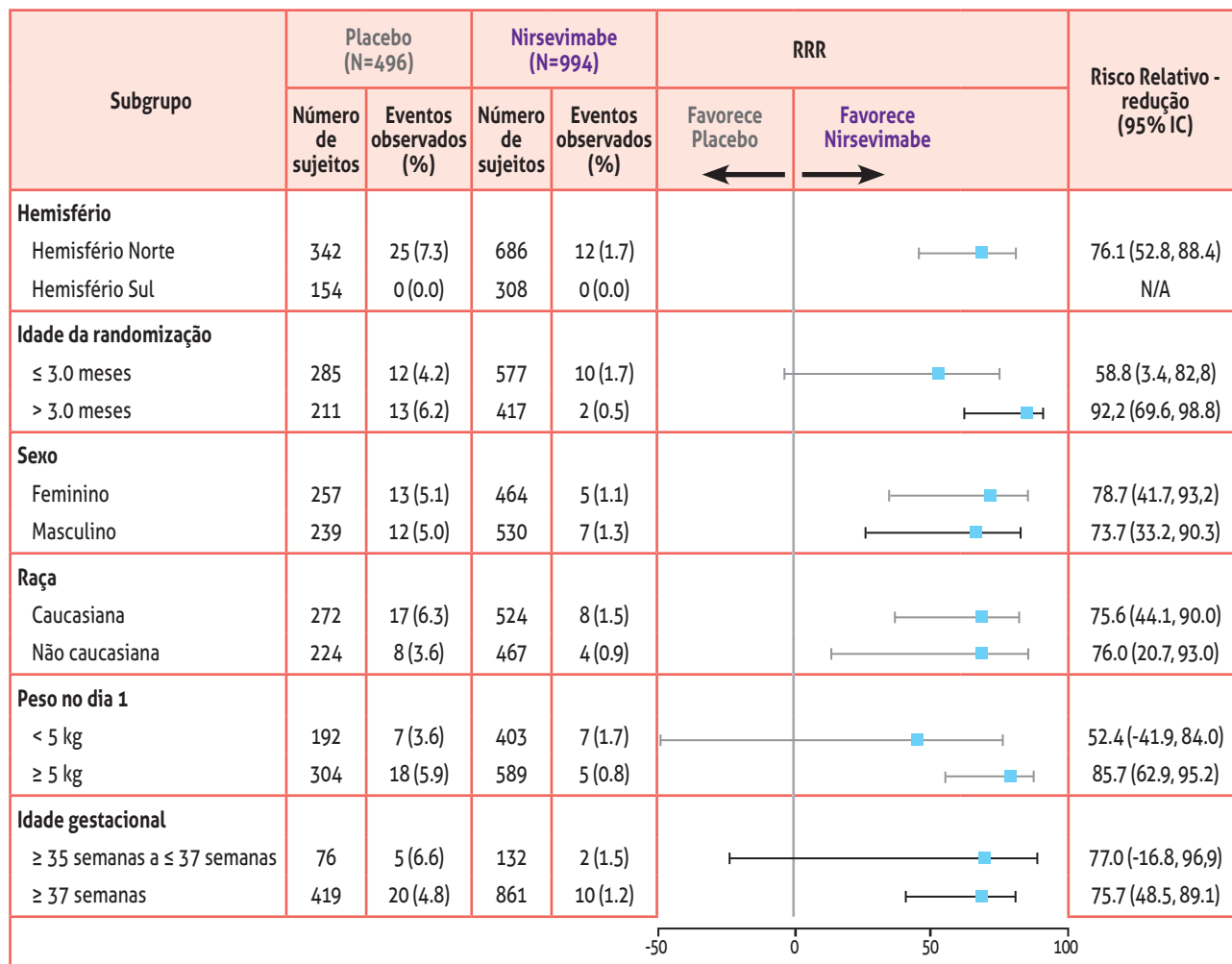
Na análise final, incluindo os dados da coorte completa de 3.012 bebês (figura 3), a eficácia contra infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR clinicamente assistida foi de 76,4% (IC95%: 62,3 a 85,2), consistente com a da coorte primária do estudo e sem evidência de diminuição da eficácia ao longo de 150 dias. Além disso, quando estratificada de acordo com o hemisfério de residência (norte ou sul), idade na randomização, sexo, raça e peso corporal no dia 1, mostrou-se igualmente consistente. O nirsevimabe demonstrou atividade tanto para as infecções causadas pelos tipos A como B do VSR. A eficácia contra hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR foi de 76,8% (IC 95%, 49,4 a 89,4%) e a eficácia contra infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR muito grave foi de 78,6% (IC95%: 48,8 a 91,0).<sup>22</sup>

Na coorte primária, a hospitalização por qualquer doença respiratória devido ao VSR ocorreu em 0,9% (9/994) dos lactentes do grupo do nirsevimabe e em 2,2% (11/496) do grupo placebo, correspondendo a uma redução do risco relativo de 59,0% com o nirsevimabe em comparação com o placebo (IC95%: 1,8 a 82,9).

**Figura 3. Incidência de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) associada ao VSR até 150 dias após a administração de nirsevimabe e eficácia em comparação com placebo na coorte completa (estudo MELODY).<sup>22</sup>**

	Placebo (N=1003)	Nirsevimabe (N=969)	Favorece Placebo ←	Favorece Nirsevimabe →	Eficácia RRR (95% CI)
VSR ITRI-AM	54 (5.4)	24 (1.2)			76.4 (62.3, 85.2)
VSR ITRI-AM com hospitalização	20 (2.0)	9 (0.4)			76.8 (49.4, 89.4)
VSR ITRI-AM (muito grave)	17 (1.7)	7 (0.3)			78.6 (48.8, 91.0)

**Figura 4. Análise do desfecho primário de eficácia em diversos subgrupos. Estudo MELODY (população ITT)<sup>22</sup>**



IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; RRR = redução do risco relativo

Em uma análise agrupada<sup>24</sup>, que incluiu os lactentes dos estudos de fase 2b e do estudo *Melody* (2350 lactentes com pelo menos 29 semanas de idade gestacional, incluindo bebês nascidos a termo) verificou-se que a eficácia do nirsevimabe para prevenção de ITRI causada pelo VSR motivando atendimento médico foi de 79,5% [95% IC 65,9-87,7]. Foi demonstrada eficácia consistente para desfechos adicionais de hospitalização devida à ITRI por VSR : 77,3% [50,3-89,7] e ITRI por VSR muito grave: 86,0% [62,5-94,8]. Os lactentes que receberam nirsevimabe tiveram menos internações hospitalares por doença respiratória de qualquer causa (RRR 43,8% [18,8-61,1]), ITRI motivando atendimento médico por qualquer causa (35,4% [21,5-46,9]), consultas ambulatoriais de ITRI (41,9%

[25,7-54,6]) e prescrições de antibióticos (23,6% [3,8-39,3]).

O perfil de segurança do nirsevimabe mostrou-se adequado entre os lactentes prematuros tardios e nascidos a termo saudáveis.

- A incidência de EA até 360 dias após a administração da primeira dose de nirsevimabe foi semelhante entre os grupos de tratamento com nirsevimabe e placebo (87,4% vs. 86,8%, respectivamente).<sup>2</sup>
- A maioria dos EA foi de grau 1 ou 2 em gravidade, e apenas 3,6% dos eventos adversos no grupo de nirsevimabe e 4,3% no grupo placebo foram considerados de grau 3 ou superior.<sup>2</sup>
- Um único evento adverso de interesse especial (erupção macular generalizada de grau 3 sem

quaisquer características sistêmicas 6 dias após a injeção) ocorreu no grupo do nirsevimabe, mas não necessitou de tratamento e foi resolvido após 20 dias.<sup>2</sup>

- A frequência de eventos adversos graves foi comparável entre os grupos de tratamento com nirsevimabe e placebo (6,8% vs. 7,3%, respectivamente); nenhum foi considerado relacionado ao tratamento pelo investigador.<sup>2</sup>
- Três mortes ocorreram até o dia 361 (todas no grupo nirsevimabe); nenhuma foi considerada pelos pesquisadores como relacionado ao tratamento do estudo.

Um terceiro estudo, chamado de *MEDLEY*, incluiu 925 crianças, e o principal objetivo foi avaliar a segurança do nirsevimabe em lactentes elegíveis para receber palivizumabe ao entrar na primeira ou segunda temporada de VSR<sup>23</sup>. Os objetivos adicionais incluem a avaliação da farmacocinética e da eficácia descritiva do nirsevimabe nesta população. Esta população de risco incluía duas coortes, a primeira composta de bebês prematuros nascidos com  $\leq 35$  semanas de gestação e a segunda coorte composta de bebês com doença pulmonar crônica da prematuridade ou com cardiopatia congênita.

Os lactentes eram elegíveis para recrutamento no *MEDLEY* se estivessem:

- Nascidos com gestacional e sem CHD (cardiopatia congênita) ou CLD (doença pulmonar crônica (coorte prematuro), ou com cardiopatia congênita não corrigida, parcialmente corrigida ou tratada clinicamente, ou doença pulmonar crônica que justificasse intervenção terapêutica dentro de 6 meses (coorte CHD/CLD);
- Em seu primeiro ano de vida;
- Elegível para receber palivizumabe.

Os participantes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para o grupo nirsevimabe ou para o grupo palivizumabe; os participantes do grupo nirsevimabe receberam uma dose única intramuscular de nirsevimabe estratificada por peso corporal no momento da administração (50mg se  $< 5$  kg ou 100mg se  $\geq 5$  kg), seguida de

quatro doses intramuscular uma vez por mês de placebo; os participantes do grupo palivizumabe receberam cinco doses IM uma vez por mês de palivizumabe 15mg/kg; a randomização foi estratificada por hemisfério (norte, sul) e a idade dos participantes no momento da randomização ( $\leq 3$  meses,  $> 3$  a  $\leq 6$  meses,  $> 6$  meses).

Durante a primeira temporada de VSR, 4 de 616 lactentes [0,6%] que receberam nirsevimabe e 3 de 309 lactentes [1,0%] que receberam palivizumabe tiveram infecções por VSR do trato respiratório inferior motivando atendimento médico (incidência 40% menor no grupo nirsevimabe).

O estudo demonstrou ainda, que os efeitos adversos mais comuns para nirsevimabe foram agitação ou irritabilidade (0,7%), aumento da temperatura (0,5%) e erupção cutânea (0,3%). Nirsevimabe teve um perfil de segurança semelhante em comparação com o tratamento padrão atual (palivizumabe) em bebês com doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP) ou cardiopatia congênita (DCC) e naqueles nascidos prematuros, acompanhados até 360 dias.

A avaliação farmacocinética de anticorpos mostrou que no dia 151 após administração do produto, os níveis séricos de nirsevimabe foram semelhantes nas duas coortes (dos bebês prematuros e na dos bebês com DCC ou DPCP) e semelhantes às relatadas no estudo MELODY.

O quarto estudo, de nome *HARMONIE*, é um estudo de fase 3, multicêntrico paralelo aberto de 2 braços que avalia a eficácia e segurança do nirsevimabe na prevenção de hospitalizações por ITRI por VSR durante a temporada 2022/2023 na França, Alemanha e Reino Unido.<sup>16</sup> Foram incluídos bebês saudáveis nascidos com  $\geq 29$  semanas de idade gestacional e no primeiro ano de vida, entrando em sua primeira temporada de VSR e não elegíveis para palivizumabe (nascidos dentro ou fora da temporada)<sup>25</sup>.

Entre agosto de 2022 e março de 2023, 8.058 bebês foram randomizados na proporção de 1:1 para receber dose única IM de nirsevimabe (n=4.037) ou nenhuma intervenção (n=4.021).

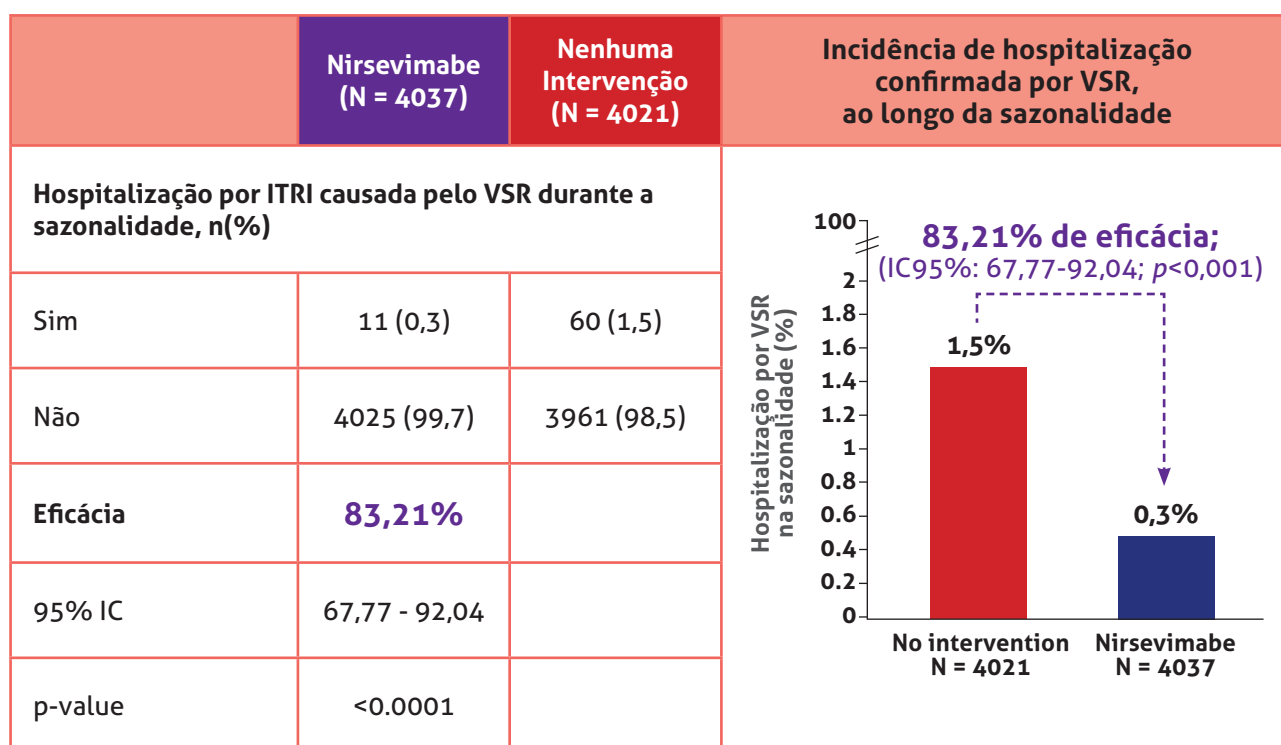
O objetivo primário do estudo foi a incidência global de hospitalização por ITRI confirmada por VSR durante a temporada de VSR naqueles países.

Os objetivos secundários incluíram: incidência de ITRI por VSR muito grave (definida como hospitalização por ITRI por VSR com saturação de oxigênio inferior a 90% a qualquer momento e suplementação de oxigênio) durante a temporada de VSR; incidência de hospitalização em cada país por ITRI por VSR durante a temporada de VSR; hospitalização geral por ITRI por todas as causas nos três países combinados durante a temporada de VSR; incidência

de hospitalização por ITRI por VSR, em geral e em cada país, ao longo de 150 dias após a administração/randomização; incidência de ITRI por VSR muito grave nos três países combinada ao longo de 150 dias após a administração/randomização; hospitalização geral por ITRI por todas as causas nos três países combinados durante 150 dias após a administração/randomização.

O nirsevimabe demonstrou eficácia robusta contra a hospitalização por ITRI por VSR durante a temporada de VSR de 2022/2023, com redução do risco relativo de 83,21% em comparação com nenhuma intervenção ( $p < 0,0001$ ).

**Figura 5. Eficácia do nirsevimabe para prevenção de hospitalização por ITRI causada pelo VSR durante a sazonalidade 2022/2023 (Estudo HARMONIE)<sup>25</sup>**



O nirsevimabe demonstrou eficácia contra ITRI muito grave por VSR, com redução do risco relativo de 75,7% em comparação com nenhuma intervenção ( $p = 0,0036$ ).

O nirsevimabe também demonstrou eficácia para a prevenção de hospitalização por ITRI de qualquer causa, com redução do risco relativo de 58,04% em comparação com nenhuma intervenção ( $p < 0,0001$ ).

**Figura 6. Eficácia do nirsevimabe para prevenção de hospitalização por ITRI de qualquer causa durante a sazonalidade 2022/2023 (Estudo HARMONIE)<sup>25</sup>**

	Nirsevimabe (N = 4037)	Nenhuma Intervenção (N = 4021)	Incidência de hospitalização por ITRI de todas as causas ao longo da sazonalidade
<b>ITRI por todas as causas durante a sazonalidade, n(%)</b>			
Sim	45 (1,1)	98 (2,4)	<p><b>58,04% de eficácia;</b> (IC95%: 39,69-71,19; p&lt;0,001)</p> <p>Hospitalização por VSR na sazonalidade (%)</p> <p>No intervention N = 4021: 2,4%</p> <p>Nirsevimabe N = 4037: 1,1%</p>
Não	3992 (98,9)	3923 (97,6)	
<b>Eficácia</b>	<b>58,04%</b>		
95% IC	39,69 - 71,19		
p-value	<0.0001		

Mais uma vez, o perfil de tolerabilidade do nirsevimabe observado durante o estudo *HARMONIE* foi adequado, sem preocupações de segurança, em sintonia com os resultados dos estudos *MELODY* e *MEDLEY*.

Em resumo, os resultados dos estudos de fase II e III demonstraram de forma consistente que o nirsevimabe forneceu proteção contra a doença pelo VSR em todos os lactentes com uma única dose, por pelo menos cinco meses. Essa população estudada de lactentes incluiu prematuros, prematuros tardios saudáveis e recém-nascidos a termo, bem como lactentes com DPCP e DCC.

Um interessante e inesperado achado foi o uso menos frequente de antibióticos no grupo que recebeu o nirsevimabe em comparação aos que receberam placebo.<sup>24</sup> Uma possível explicação é a redução correspondente nas infecções bacterianas secundárias associadas à infecção por VSR. A infecção por VSR tem sido associada a aumentos na incidência de otite média e pneumonia pneumocócica, em até 40% das crianças com bronquiolite grave por VSR admitidas em UTI com infecção bacteriana nas vias aéreas inferiores. Além disso, vírus respiratórios como o

VSR podem danificar as células ciliadas dos epitélios das vias aéreas, levando a declínio da depuração mucociliar, aumentando desta forma o risco de desenvolvimento de uma infecção bacteriana secundária.

A análise de todos estes estudos aponta para a possibilidade de contarmos, finalmente, com uma estratégia eficaz e segura para a prevenção dos graves desfechos associados à infecção pelo VSR nos lactentes, com expectativa de uso para todos os recém-nascidos e lactentes jovens e não apenas os prematuros ou com cardiopatias e pneumopatias, levando em conta que a maior carga de morbidade, hospitalização e mortes ocorre exatamente entre as crianças saudáveis nascidas a termo.

O Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização (*Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP*) dos Estados Unidos, desde agosto/2023, publicou recomendações de uso do nirsevimabe, incluindo:<sup>26</sup>

- Lactentes menores de oito meses, nascidos durante ou entrando na primeira sazonalidade de VSR, em dose única de 50mg para crianças com peso inferior a 5kg e 100mg para aqueles com peso de 5kg ou mais, por via intramuscular;

– Lactentes e crianças de oito a 19 meses entrando na segunda sazonalidade E que tenham risco aumentado para desenvolverem formas graves da infecção pelo VSR por apresentarem: DPCP com necessidade de suporte médico (corticoterapia crônica, terapia diurética ou oxigenoterapia a qualquer momento por seis meses antes do início da segunda temporada); imunocomprometimento grave; fibrose cística que tenham manifestações de doença pulmonar grave (hospitalização anterior por exacerbação pulmonar no primeiro ano de vida ou anormalidades na imagem torácica que persistem quando estáveis) ou peso para a estatura abaixo do 10º percentil; indígenas americanas ou nativas do Alasca. Para estes grupos de crianças de oito a 19 meses na segunda temporada, a ACIP recomenda uma dose de nirsevimabe de 200mg (administrado em duas injeções de 100mg ao mesmo tempo, em diferentes locais).

As recomendações para nirsevimabe aplicam-se também a lactentes e crianças com indicação para receber palivizumabe pela Academia Americana de Pediatria (AAP).

Similares recomendações de uso universal do nirsevimabe foram também publicadas por diversos países europeus (Espanha, França, Itália) e pelo Chile, aqui na América do Sul, que incluiu a recomendação a todos os recém-nascidos e lactentes em sua primeira temporada.

## POSICIONAMENTO DAS SOCIEDADES BRASILEIRAS DE PEDIATRIA E DE IMUNIZAÇÕES

Desta forma, levando em conta os benefícios demonstrados de forma consistente nos estudos e antecipando o grande impacto que esta intervenção tem o potencial de promover na saúde dos lactentes e crianças, **a SBP e a SBIIm recomendam o uso do nirsevimabe (Beyfortus®), em dose única, para todos os recém-nascidos e lactentes menores de um ano nascidos durante ou entrando em sua primeira temporada de circulação do VSR.** A dose recomendada é de 50mg para crianças com peso inferior a 5Kg e 100mg para aquelas com peso de 5Kg ou mais. A aplicação deve ser realizada próxima ou durante a estação de maior circulação do VSR em cada região.

**Crianças de até 24 meses de idade que permanecem vulneráveis à doença grave causada pelo VSR até a sua segunda temporada do VSR, que pode incluir, mas não se limita a crianças com:** doença pulmonar crônica da prematuridade (DPCP); doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica; fibrose cística; doenças neuromusculares; anomalias congênitas das vias aéreas; crianças imunocomprometidas; Síndrome de Down devem receber a profilaxia com o nirsevimabe até a segunda temporada do VSR na dose de 200mg.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med.* 2009;360:588-98
02. 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(10340):2047–2064.
03. Lively JY, Curns AT, Weinberg GA, Edwards KM, Staat MA, Prill MM, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Outpatient Visits Among Children Younger Than 24 Months. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(3):284-286.
04. McLaughlin JM, Khan F, Schmitt HJ, Agosti Y, Jodar L, Simões EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus-Associated Hospitalization Rates among US Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Infect Dis.* 2020;225(6):1100-1111.
05. Srikantiah P, Vora P, Klugman KP. Assessing the full burden of respiratory syncytial virus in young infants in low- and middle-income countries: the importance of community mortality studies. *Clin Infect Dis.* 2021;73:S177–79.
06. Freitas AR, Donalisio MR. Respiratory syncytial virus seasonality in Brazil: implications for the immunisation policy for at-risk populations. *Mem Inst Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro,* 2016;111(5): 294-301.
07. Meissner C H. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med.* 2016;374:62-72.
08. Meissner HC, Hall CB. Respiratory syncytial virus. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ (Ed) Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2014: 2407-34
09. Kujawski SA, Whitaker M, Ritchey, Reingold AL, Chai SJ, Anderson EJ, et al. Rates of respiratory syncytial virus (RSV)- associated hospitalization among adults with congestive heart failure—United States, 2015–2017. *PLoS ONE.* 2022;17(3): e0264890.
10. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. RSV in early life and risk of wheeze and allergy by 13 years. *Lancet* 1999; 354:541-5
11. Sparrow E, Adetifa I, Chaiyakunapruk N, Cherian T, Fell DB, Graham BS, et al. WHO preferred product characteristics for monoclonal antibodies for passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) disease in infants – Key considerations for global use. *Vaccine.* 2022;40(26):3506–3510.
12. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis.* 2022 Aug 8;S1473-3099(22)00291-2.
13. Gov.br. Anvisa aprova medicamento para prevenção do vírus sincicial respiratório (VSR). Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-medimento-para-prevencao-do-virus-sincicial-respiratorio-vs-r> Acesso em 15/12/2023.
14. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al.; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1451-1464.
15. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. Respiratory syncytial virus: infection, detection, and new options for prevention and treatment. *Clin Microbiol Rev.* 2017;30:277–319.
16. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, J et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474-e1502.
17. IMpact-RSV study group. Palivizumab, a humanized RSV monoclonal antibody, reduces hospitalization from RSV infection in high-risk infants. *Pediatrics.* 1998;102(3):531-537
18. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top Jr FH, et al. Palivizumabe prophylaxis reduces hospitalization due to VSR in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr.* 2003; 143:532-40.
19. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à saúde. Secretaria de Ciência e Tecnologia e insumos estratégicos. Nota técnica conjunta no. 05/2015. Estabelecer a sazonalidade do vírus respiratório sincicial no Brasil e oferecer esclarecimentos referentes ao protocolo de uso do palivizumabe. 2015 Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/s/saude-da-crianca/legislacao/nota-tecnica-conjunta-no-5-2015/view> Acesso em 15/12/2023.
20. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. (2020). Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *NEJM* 2020;383: 415-425.
21. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Cots MB, Bosheva M, Madhi AS, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late -Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-846.

22. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med* 2023;388:1533-1534.
23. Domachowske J, Mahdi S, Simões E Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*. 2022;386(9):892-894.
24. Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, Atanasova V, Bosheva M, Cabañas F, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7(3):180-189.
25. Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, et al. Nirsevimab for prevention of hospitalizations due to RSV in infants. *N Engl J Med*. 2023;389:2425-35.
26. Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR*. 2023;72(34):920–925.
27. França. Ministre de la Santé. Disponível em <https://sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/le-ministre-de-la-sante-et-de-la-prevention-aurelien-rousseau-salue-l-avis>. Acesso em 15/12/2023.
28. Espanha. Asociación Española de Pediatría. Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2023. Disponível em: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-inmunizaciones-de-la-aep-2023>. Acesso em 15/12/2023.
29. Chile. Recomendación del CAVEI sobre incorporación de un anticuerpo monoclonal para inmunización pasiva contra virus respiratorio sincicial en lactantes en el Programa Nacional de Inmunizaciones. *Rev Chil Infectol*. 2023;40(6):657-664.





---

**PRESIDENTE:**

Clóvis Francisco Constantino

**1º VICE-PRESIDENTE**

Edson Ferreira Liberal

**2ª VICE-PRESIDENTE**

Anamaria Cavalcante e Silva

**SECRETÁRIO GERAL**

Maria Tereza Fonseca da Costa

**1ª SECRETÁRIO**

Ana Cristina Ribeiro Zöllner

**2º SECRETÁRIO**

Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto

**3º SECRETÁRIO**

Claudio Hoineff

**DIRETOR FINANCEIRO**

Sidnei Ferreira

**2ª DIRETORA FINANCEIRA**

Maria Angelica Barcellos Svaiter

**3º DIRETOR FINANCEIRO**

Donizetti Dimer Giamberardino Filho

**DIRETOR CIENTÍFICO**

Dirceu Solé

**DIRETORA CIENTÍFICA ADJUNTA**

Luciana Rodrigues Silva

---

**PRESIDENTE:**

Mônica Levi

**VICE-PRESIDENTE:**

Renato Kfour

**1ª SECRETÁRIA:**

Flávia Bravo

**2ª SECRETÁRIA:**

Isabella Ballalai

**1ª TESOUREIRA:**

Mayra Moura

**2ª TESOUREIRO:**

Juarez Cunha

**REGIONAL AMAZONAS:**

Solange Dourado



# Diretoria Plena

## Triênio 2022/2024

**PRESIDENTE:**  
Clóvis Francisco Constantino (SP)

**1º VICE-PRESIDENTE:**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**2º VICE-PRESIDENTE:**  
Anamária Cavalcante e Silva (CE)

**SECRETÁRIO GERAL:**  
Mária Tereza Fonseca da Costa (RJ)

**1º SECRETÁRIO:**  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

**2º SECRETÁRIO:**  
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)

**3º SECRETÁRIO:**  
Claudio Hoineff (RJ)

**DIRETOR FINANCEIRO:**  
Sidnei Ferreira (RJ)

**1º DIRETOR FINANCEIRO:**  
Mária Angelica Barcellos Svaiter (RJ)

**2º DIRETOR FINANCEIRO:**  
Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)

**DIRETORIA DE INTEGRAÇÃO REGIONAL**  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)

**COORDENADORES REGIONAIS**

**NORTE:** Adelmá Alves de Figueiredo (RR)

**NORDESTE:** Maryneia Silva do Vale (MA)

**SUDESTE:** Marisa Lages Ribeiro (MG)

**SUL:** Cristina Targa Ferreira (RS)

**CENTRO-OESTE:** Renata Belem Pessoa de Melo Seixas (DF)

**COMISSÃO DE SINDICÂNCIA**

**TITULARES:**  
Jose Hugo Lins Pessoa (SP)  
Marisa Lages Ribeiro (MG)  
Maryneia Silva do Vale (MA)  
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)  
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza (PA)

**SUPLENTE:**  
Analiária Moraes Pimentel (PE)  
Dolores Fernandez Fernandez (BA)  
Rosana Alves (ES)  
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)  
Sulim Abramovici (SP)

**CONSELHO FISCAL**

**TITULARES:**  
Cláudia Rodrigues Leone (SP)  
Licia Maria Moreira (BA)  
Carlinde de Souza Machado e Silva Filho (RJ)

**SUPLENTE:**  
Jocileide Sales Campos (CE)  
Ana Márcia Guimarães Alves (GO)  
Gilberto Pascolat (PR)

**ASSESSORES DA PRESIDÊNCIA PARA POLÍTICAS PÚBLICAS:**

**COORDENAÇÃO:**  
Mária Tereza Fonseca da Costa (RJ)

**MEMBROS:**  
Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)  
Alda Elizabeth Boehler Iglesias Azevedo (MT)  
Evelyn Eisenstein (RJ)  
Rossicli de Souza Pinheiro (AM)  
Helenilce de Paula Froid Costa (SP)

**DIRETORIA E COORDENAÇÕES**

**DIRETORIA DE QUALIFICAÇÃO E CERTIFICAÇÃO PROFISSIONAL**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
José Hugo de Lins Pessoa (SP)  
Mária Angelica Barcellos Svaiter (RJ)  
Mária Marluce dos Santos Vilela (SP)

**COORDENAÇÃO DE ÁREA DE ATUAÇÃO**  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)  
Mauro Batista de Moraes (PR)  
Kerstin Tanigushi Abagge (SP)

**COORDENAÇÃO DO CEXTEP (COMISSÃO EXECUTIVA DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA)**

**COORDENAÇÃO:**  
Hélcio Villaca Simões (RJ)

**COORDENAÇÃO ADJUNTA:**  
Ricardo do Rego Barros (RJ)

**MEMBROS:**  
Clóvis Francisco Constantino (SP) - Licenciado  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)  
Carla Príncipe Pires C. Vianna Braga (RJ)  
Cristina Ortiz Sobrinho Valette (RJ)  
Grant Wall Barbosa de Carvalho Filho (RJ)  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Silvio Rocha Carvalho (RJ)

**COMISSÃO EXECUTIVA DO EXAME PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE ESPECIALISTA EM PEDIATRIA AVALIAÇÃO SERIADA**

**COORDENAÇÃO:**  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)  
Luciana Cordeiro Souza (PE)

**MEMBROS:**  
João Carlos Batista Santana (RS)  
Victor Horácio de Souza Costa Junior (PR)  
Ricardo Mendes Pereira (SP)  
Mara Morelo Rocha Felix (RJ)  
Vera Hermina Kalika Koch (SP)

**DIRETORIA DE RELAÇÕES INTERNACIONAIS**  
Nelson Augusto Rosário Filho (PR)  
Sergio Augusto Cabral (RJ)

**REPRESENTANTE NA AMÉRICA LATINA**  
Ricardo do Rego Barros (RJ)

**INTERCÂMBIO COM OS PAÍSES DA LÍNGUA PORTUGUESA**  
Marcela Damasio Ribeiro de Castro (MG)

**DIRETORIA DE DEFESA DA PEDIATRIA**

**DIRETOR:**  
Fábio Augusto de Castro Guerra (MG)

**DIRETORIA ADJUNTA:**  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**MEMBROS:**  
Gilberto Pascolat (PR)  
Paulo Tadeu Falanghe (SP)  
Cláudio Orestes Britto Filho (PB)  
Ricardo Maria Nobre Othon Sidou (CE)  
Anenisia Coelho de Andrade (PI)  
Isabel Rey Madeira (RJ)  
Donizetti Dimer Giamberardino Filho (PR)  
Carlinde de Souza Machado e Silva Filho (RJ)  
Corina Maria Nina Viana Batista (AM)  
Mária Nazareth Ramos Silva (RJ)

**DIRETORIA CIENTÍFICA**

**DIRETOR:**  
Dirceu Solé (SP)

**DIRETORIA CIENTÍFICA - ADJUNTA**  
Luciana Rodrigues Silva (BA)

**DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS E GRUPOS DE TRABALHO:**  
Dirceu Solé (SP)

**MÍDIAS EDUCACIONAIS**  
Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Rosana Alves (ES)  
Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (ES)

**PROGRAMAS NACIONAIS DE ATUALIZAÇÃO**

**PEDIATRIA - PRONAP**  
Fernanda Luisa Ceragioti Oliveira (SP)  
Tulio Konstanyter (SP)  
Claudia Bezerra Almeida (SP)

**NEONATOLOGIA - PRORON**  
Renato Soibermann Procianny (RS)  
Clea Rodrigues Leone (SP)

**TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA - PROTIPEP**  
Werther Bronow de Carvalho (SP)

**TERAPÉUTICA PEDIÁTRICA - PROPEP**  
Claudio Leone (SP)  
Sérgio Augusto Cabral (RJ)  
Hamy Simon Júnior (SP)  
Gilberto Pascolat (PR)

**DOCUMENTOS CIENTÍFICOS**  
Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho (PE)  
Dirceu Solé (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)

**PUBLICAÇÕES**

**TRATADO DE PEDIATRIA**  
Fábio Ancona Lopez (SP)  
Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Dirceu Solé (SP)

**Clovis Artur Almeida da Silva (SP)**  
Clóvis Francisco Constantino (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Anamária Cavalcante e Silva (CE)

**OUTROS LIVROS**  
Fábio Ancona Lopez (SP)  
Dirceu Solé (SP)  
Clóvis Francisco Constantino (SP)

**DIRETORIA DE CURSOS, EVENTOS E PROMOÇÕES**

**DIRETORA:**  
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck (SP)

**MEMBROS:**  
Ricardo Queiroz Gurgel (SE)  
Paulo César Guimarães (RJ)  
Cláudia Rodrigues Leone (SP)  
Paulo Tadeu de Mattos Prereira Poggiali (MG)

**COORDENAÇÃO DO PROGRAMA DE REANIMAÇÃO NEONATAL**  
Mária Fernanda Branco de Almeida (SP)  
Ruth Guinsburg (SP)

**COORDENAÇÃO PALMS - REANIMAÇÃO PEDIÁTRICA**  
Alexandre Rodrigues Ferreira (MG)  
Kátia Laureano dos Santos (PB)

**COORDENAÇÃO BLS - SUPORTE BÁSICO DE VIDA**  
Valéria Maria Bezerra Silva (PE)

**COORDENAÇÃO DO CURSO DE APRIMORAMENTO EM NUTROLOGIA PEDIÁTRICA (CANP)**  
Virginia Resende Silva Weffort (MG)

**PEDIATRIA PARA FAMÍLIAS**

**COORDENAÇÃO GERAL:**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**COORDENAÇÃO OPERACIONAL:**  
Nilza Maria Medeiros Perin (SC)  
Renata Dejtiar Waksman (SP)

**MEMBROS:**  
Clóvis Francisco Constantino (RR)  
Marcia de Freitas (SP)  
Nelson Grisard (SC)  
Normeide Pedreira dos Santos Franca (BA)

**PORTAL SBP**  
Clóvis Francisco Constantino (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Anamária Cavalcante e Silva (CE)  
Mária Tereza Fonseca da Costa (RJ)  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)  
Rodrigo Aboudib Ferreira Pinto (ES)  
Claudio Hoineff (RJ)  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Mária Angelica Barcellos Svaiter (RJ)  
Donizetti Dimer Giamberardino (PR)

**PROGRAMA DE ATUALIZAÇÃO CONTINUADA À DISTÂNCIA**  
Luciana Rodrigues Silva (BA)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

Natasha Silhessarenko Fraife Barreto (MT)

Ana Alice Ibiapina Amaral Parente (RJ)

Cassio da Cunha Ibiapina (MG)

Luiz Anderson Lopes (SP)

Silvia Regina Marques (SP)

**DIRETORIA DE PUBLICAÇÕES**  
Fábio Ancona Lopez (SP)

**EDITORES DA REVISTA SBP CIÊNCIA**  
Joel Alves Lamounier (MG)  
Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)  
Mariana Tschoepe Aires (RJ)

**EDITORES DO JORNAL DE PEDIATRIA (JPED)**

**COORDENAÇÃO:**  
Renato Soibermann Procianny (RS)  
Crésio de Aragão Dantas Alves (BA)  
Paulo Augusto Moreira Camargos (MG)  
João Guilherme Bezerra Alves (PE)  
Marco Aurelio Palazzi Safadi (SP)  
Magda Lahorgue Nunes (RS)  
Gisela Alves Pontes da Silva (PE)  
Dirceu Solé (SP)  
Antonio Jose Ledo Alves da Cunha (RJ)

**EDITORES REVISTA RESIDÊNCIA PEDIÁTRICA**

**EDITORES CIENTÍFICOS:**  
Clémax Couto Sant'Anna (RJ)  
Marilene Augusta Rocha Crispino Santos (RJ)

**EDITORIA ADJUNTA:**  
Márcia Garcia Alves Galvão (RJ)

**CONSELHO EDITORIAL EXECUTIVO:**  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Isabel Rey Madeira (RJ)  
Mariana Tschoepe Aires (RJ)  
Mária De Fátima Bazhuni Pombo Sant'Anna (RJ)  
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)  
Rafaela Baroni Aurilio (RJ)  
Leonardo Rodrigues Campos (RJ)  
Alvaro Jorge Madeira Leite (CE)  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)  
Marcia C. Bellotti de Oliveira (RJ)

**CONSULTORIA EDITORIAL**  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)  
Fábio Ancona Lopez (SP)  
Dirceu Solé (SP)  
Angélica Maria Bicudo (SP)

**EDITORES ASSOCIADOS:**  
Danilo Blank (RS)  
Paulo Roberto Antonacci Carvalho (RJ)  
Renata Dejtiar Waksman (SP)

**DIRETORIA DE ENSINO E PESQUISA**  
Angélica Maria Bicudo (SP)

**COORDENAÇÃO DE PESQUISA**  
Cláudio Leone (SP)

**COORDENAÇÃO DE GRADUAÇÃO**

**COORDENAÇÃO:**  
Rosana Fiorini Puccini (SP)

**MEMBROS:**  
Rosana Alves (ES)  
Alessandra Carla de Almeida Ribeiro (MG)  
Angélica Maria Bicudo (SP)  
Suzy Santana Cavalcante (BA)  
Ana Lucia Ferreira (RJ)  
Silvia Wanick Sarinho (PE)  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

**COORDENAÇÃO DE RESIDÊNCIA E ESTÁGIOS EM PEDIATRIA**

**COORDENAÇÃO:**  
Ana Cristina Ribeiro Zöllner (SP)

**MEMBROS:**  
Eduardo Jorge da Fonseca Lima (PE)  
Paulo de Jesus Hartmann Nader (RS)  
Victor Horácio da Costa Junior (PR)  
Silvio da Rocha Carvalho (RJ)  
Tânia Denise Resener (RS)  
Délia Maria de Moura Lima Herrmann (AL)  
Helita Regina F. Cardoso de Azevedo (BA)  
Jefferson Pedro Piva (RS)  
Sérgio Luís Amantéa (RS)  
Susana Maciel Wuillaume (RJ)  
Aurimery Gomes Chermont (PA)  
Silvia Regina Marques (SP)  
Claudio Barssanti (SP)  
Maryneia Silva do Vale (MA)  
Liana de Paula Medeiros de A. Cavalcante (PE)

**COORDENAÇÃO DAS LIGAS DOS ESTUDANTES**

**COORDENADOR:**  
Lelia Cardamone Gouveia (SP)

**MEMBROS:**  
Cassio da Cunha Ibiapina (MG)  
Luiz Anderson Lopes (SP)  
Anna Tereza Miranda Soares de Moura (RJ)  
Adelmá Alves de Figueiredo (RR)  
André Luis Santos Carmo (PR)  
Maryneia Silva do Vale (MA)  
Fernanda Wagner Fredo dos Santos (PR)

**MUSEU DA PEDIATRIA (MEMORIAL DA PEDIATRIA BRASILEIRA)**

**COORDENAÇÃO:**  
Edson Ferreira Liberal (RJ)

**MEMBROS:**  
Mario Santoro Junior (SP)  
José Hugo de Lins Pessoa (SP)  
Sidnei Ferreira (RJ)  
Jefferson Pedro Piva (RS)

**DIRETORIA DE PATRIMÔNIO**

**COORDENAÇÃO:**  
Claudio Barsanti (SP)  
Edson Ferreira Liberal (RJ)  
Mária Tereza Fonseca da Costa (RJ)  
Paulo Tadeu Falanghe (SP)

**REDE DE PEDIATRIA**

**AC - SOCIEDADE ACREANA DE PEDIATRIA**  
Ana Isabel Coelho Monteiro

**AL - SOCIEDADE ALAGOANA DE PEDIATRIA**  
Marcos Reis Gonçalves

**AM - SOCIEDADE AMAZONENSE DE PEDIATRIA**  
Adriana Távora de Albuquerque Taveira

**AP - SOCIEDADE AMPAENSE DE PEDIATRIA**  
Camila dos Santos Salomão

**BA - SOCIEDADE BAIANA DE PEDIATRIA**  
Ana Luiza Velloso da Paz Matos

**CE - SOCIEDADE CEARENSE DE PEDIATRIA**  
Anamária Cavalcante e Silva

**DF - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO DISTRITO FEDERAL**  
Luciana de Freitas Velloso Monte

**ES - SOCIEDADE ESPRITOSANTENSE DE PEDIATRIA**  
Carolina Strauss Esteves Gadelha

**GO - SOCIEDADE GOMENSE DE PEDIATRIA**  
Valéria Granieri de Oliveira Araújo

**MA - SOCIEDADE DE PUERICULTURA E PEDIATRIA DO MARANHÃO**  
Silvia Helena Cavalcante de S. Godoy

**MG - SOCIEDADE MINEIRA DE PEDIATRIA**  
Márcia Gomes Perin Machado

**MS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO MATO GROSSO DO SUL**  
Carmen Lúcia de Almeida Santos

**MT - SOCIEDADE MATOGROSSENSE DE PEDIATRIA**  
Paula Helena de Almeida Gattass Bumli

**PA - SOCIEDADE PARAENSE DE PEDIATRIA**  
Vilma Francisca Hutim Gondim de Souza

**PB - SOCIEDADE PARAIBANA DE PEDIATRIA**  
Mária do Socorro Ferreira Martins

**PE - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE PERNAMBUCO**  
Alexandra Ferreira da Costa Coelho

**PI - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO PIAUÍ**  
Ramon Nunes Santos

**PR - SOCIEDADE PARANAENSE DE PEDIATRIA**  
Victor Horácio de Souza Costa Junior

**RR - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO**  
Cláudio Hoineff

**RO - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO NORTE**  
Manoel Reginaldo Rocha de Holanda

**RS - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE RONDÔNIA**  
Wilmerson Vieira da Silva

**RR - SOCIEDADE RORAIMENSE DE PEDIATRIA**  
Erica Patricia Cavalcante Barbalho

**RJ - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DO RIO GRANDE DO SUL**  
José Paulo Vasconcelos Ferreira

**SC - SOCIEDADE CATARINENSE DE PEDIATRIA**  
Níza Maria Medeiros Perin

**SE - SOCIEDADE SERGIPANA DE PEDIATRIA**  
Ana Jovina Barreto Bispo

**SP - SOCIEDADE DE PEDIATRIA DE SÃO PAULO**  
Renata Dejtiar Waksman

**TO - SOCIEDADE TOCANTINENSE DE PEDIATRIA**  
Ana Mackartney de Souza Marinho

**DEPARTAMENTOS CIENTÍFICOS**

- Aleitamento Materno
- Alergia
- Bioética
- Cardiologia
- Dermatologia
- Emergência
- Endocrinologia
- Gastroenterologia
- Genética Clínica
- Hematologia
- Hepatologia
- Imunizações
- Imunologia Clínica
- Infetologia
- Medicina da Dor e Cuidados Paliativos
- Medicina do Adolescente
- Medicina Intensiva Pediátrica
- Nefrologia
- Neonatologia
- Neurologia
- Nutrologia
- Oncologia
- Otorrinolaringologia
- Pediatria Ambulatorial
- Ped. Desenvolvimento e Comportamento
- Pneumologia
- Prevenção e Enfrentamento das Causas Externas na Infância e Adolescência
- Reumatologia
- Saúde Escolar
- Sono
- Suporte Nutricional
- Toxicologia e Saúde Ambiental

**GRUPOS DE TRABALHO**

- Atividade física
- Cirurgia pediátrica
- Criança, adolescente e natureza
- Doença inflamatória intestinal
- Doenças raras
- Drogas e violência na adolescência
- Educação e Saúde
- Imunobiológicos em pediatria
- Metodologia científica
- Oftalmologia pediátrica
- Ortopedia pediátrica
- Pediatria e humanidades
- Pediatria Internacional dos Países de Língua Portuguesa/ Povos Originários do Brasil
- Políticas públicas para neonatologia
- Radiologia e Diagnóstico por Imagem
- Saúde mental
- Saúde digital
- Saúde Oral