

Estado da publicação: O preprint não foi publicado em outro meio.

# Eficácia comparativa de Nirvesimabe versus Palivizumabe na profilaxia de Bronquiolite por Vírus Sincicial Respiratório: uma metanálise

Márcia Fernanda Correia Jardim Paz, Hércules Kanaan Pereira Sousa, Gabriela Oliveira da Silva, Ana Gabriela de Oliveira Manganeli, Daniela Oliveira Arêa Leão, Mariana Araújo Coêlho Saraiva de Sousa, Maria Clara Reduzino Souza, Maria Eduarda Araújo Magalhães, Marina Rodrigues Borges, José Maurício Raulino Barbosa

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.13213>

Submetido em: 2025-09-07

Postado em: 2025-09-11 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

## **Eficácia comparativa de Nirvesimabe versus Palivizumabe na profilaxia de Bronquiolite por Vírus Sincicial Respiratório: uma metanálise**

### **Comparative Efficacy of Nirsevimab versus Palivizumab for the Prophylaxis of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A Meta-Analysis**

#### **Autores:**

Márcia Fernanda Correia Jardim Paz<sup>1</sup>  
Hércules Kanaan Pereira Sousa<sup>1</sup>  
Gabriela Oliveira da Silva<sup>1</sup>  
Ana Gabriela de Oliveira Manganeli<sup>1</sup>  
Daniela Oliveira Arêa Leão<sup>1</sup>  
Mariana Araújo Coêlho Saraiva de Sousa<sup>1</sup>  
Maria Clara Reduzino Souza<sup>1</sup>  
Maria Eduarda Araújo Magalhães<sup>1</sup>  
Marina Rodrigues Borges<sup>1</sup>  
José Maurício Raulino Barbosa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Universitário UNINOVAFAPI

*Autor para correspondência:* Hércules Kanaan Pereira Sousa ([herculeskanaan@gmail.com](mailto:herculeskanaan@gmail.com))

#### **ORCID:**

M.F.C.J. Paz: <https://orcid.org/0000-0002-6086-6469>  
H.K.P. Sousa: <https://orcid.org/0009-0000-8986-8102>  
G.O. Silva: <https://orcid.org/0000-0002-5633-9965>  
A.G. Manganeli: <https://orcid.org/0009-0002-2020-4142>  
D.O.A. Leão: <https://orcid.org/0000-0002-4989-4389>  
M.A.C.S. Sousa: <https://orcid.org/0009-0004-8668-1077>  
M.C.R. Souza: <https://orcid.org/0009-0001-5778-6433>  
M.E.A. Magalhães: <https://orcid.org/0009-0007-0555-1855>  
M.R. Borges: <https://orcid.org/0000-0002-2179-1193>  
J.M.R. Barbosa: <https://orcid.org/0009-0008-3269-1105>

#### **Resumo**

O vírus sincicial respiratório (VSR) permanece como a principal causa de infecções do trato respiratório inferior em lactentes e crianças, representando elevada carga para os sistemas de saúde e famílias. A imunização passiva com anticorpos monoclonais constitui uma estratégia preventiva central, evoluindo do palivizumabe, administrado mensalmente, para o nirsevimabe, caracterizado por dose única e perfil farmacológico otimizado. Apesar da eficácia comprovada frente a placebo para ambos os agentes, a comparação direta quanto à prevenção de desfechos clinicamente relevantes, como bronquiolite, permanece incerta devido à ausência de ensaios clínicos randomizados head-to-head. Esta revisão sistemática com metanálise teve como objetivo comparar a eficácia de nirsevimabe e palivizumabe na prevenção de bronquiolite por VSR em populações pediátricas. Foram realizadas buscas abrangentes nas bases ScienceDirect, Google Scholar, MEDLINE e SciELO, sem restrições de idioma ou período. Onze estudos, totalizando 31.928 pacientes, atenderam aos critérios de inclusão. Dados sobre desenho dos estudos, características dos participantes, esquemas de intervenção, desfechos e risco de viés foram extraídos e analisados por modelo de efeitos aleatórios, com transformação logit para estabilização de proporções extremas. A heterogeneidade foi avaliada pelo  $I^2$  e o viés de publicação pelo teste de Egger. A análise combinada demonstrou incidência significativamente maior de bronquiolite por VSR no grupo do nirsevimabe (0,231; IC 95% 0,126–0,387) em comparação ao palivizumabe (0,038; IC 95% 0,020–0,072), correspondendo a diferença absoluta de risco de 0,193 e número necessário para tratar (NNT) de 6. Embora a heterogeneidade tenha sido elevada ( $I^2=96,4\%$ ), os resultados permaneceram estatisticamente robustos. A superioridade do palivizumabe provavelmente se deve à manutenção de concentrações séricas protetoras durante toda a temporada de VSR, enquanto o nirsevimabe, administrado em dose única, pode apresentar redução da proteção ao longo do tempo. Em conclusão, o palivizumabe apresenta eficácia significativamente maior que o nirsevimabe na prevenção de bronquiolite por VSR em crianças de alto risco. Estes achados possuem importantes implicações clínicas e políticas de saúde, destacando a necessidade de ponderar a conveniência da dose única frente à proteção superior do regime multi-dose. Ensaios clínicos head-to-head e análises de custo-efetividade são urgentemente recomendados para otimizar estratégias profiláticas.

**Palavras-chave:** Bronquiolite; Profilaxia com anticorpos monoclonais; Vírus sincicial respiratório.

## **Abstract**

Respiratory syncytial virus (RSV) remains the leading cause of lower respiratory tract infections in infants and children, imposing a substantial burden on healthcare systems and families. Passive immunization with monoclonal antibodies is a key preventive strategy, evolving from the monthly palivizumab regimen to the recently introduced single-dose nirsevimab with an optimized pharmacological profile. Although both agents have demonstrated efficacy versus placebo, direct

comparative effectiveness on clinically relevant outcomes, such as bronchiolitis, remains unclear due to the absence of head-to-head randomized trials. This systematic review and meta-analysis aimed to compare the effectiveness of nirsevimab and palivizumab in preventing RSV bronchiolitis in pediatric populations. Comprehensive searches were conducted in ScienceDirect, Google Scholar, MEDLINE, and SciELO without language or date restrictions. Eleven studies, totaling 31,928 patients, met inclusion criteria. Data on study design, participant characteristics, intervention regimens, outcomes, and risk of bias were extracted and analyzed using a random-effects model with logit transformation to stabilize extreme proportions. Heterogeneity was quantified using  $I^2$ , and publication bias was assessed via Egger's test. Pooled analysis showed a significantly higher incidence of RSV bronchiolitis in the nirsevimab group (0.231; 95% CI 0.126–0.387) compared with the palivizumab group (0.038; 95% CI 0.020–0.072), corresponding to an absolute risk difference of 0.193 and a number needed to treat (NNT) of 6. Despite high heterogeneity ( $I^2=96.4\%$ ), the results remained statistically robust. The superior efficacy of palivizumab likely reflects its monthly dosing maintaining protective serum concentrations throughout the RSV season, whereas nirsevimab's single-dose schedule may result in waning protection over time. In conclusion, palivizumab demonstrates significantly greater effectiveness than nirsevimab in preventing RSV bronchiolitis in high-risk pediatric populations. These findings have important clinical and health policy implications, highlighting the need to weigh the convenience of single-dose administration against the superior protection provided by a multi-dose regimen. Head-to-head randomized trials and cost-effectiveness analyses are urgently needed to optimize prophylactic strategies.

**Keywords:** Bronchiolitis; Monoclonal antibody prophylaxis; Respiratory syncytial virus.

## Introdução

O vírus sincicial respiratório (VSR) permanece como o principal agente etiológico de infecções do trato respiratório inferior em lactentes e crianças em todo o mundo, representando uma carga substancial para os sistemas de saúde e famílias. A profilaxia com anticorpos monoclonais é uma estratégia fundamental para proteger as populações pediátricas de alto risco, evoluindo de um paradigma estabelecido com palivizumabe, administrado mensalmente, para a recente introdução de nirsevimabe, caracterizado por sua praticidade de dose única e perfil farmacológico otimizado (Apprato *et al.*, 2025; Kalanovic Dylag; Dylag, 2024; Palazzolo *et al.*, 2024; Venkatesan, 2022).

Embora a eficácia individual de cada agente tenha sido demonstrada em estudos comparativos com placebo, a comparação direta de sua efetividade na prevenção de desfechos clinicamente relevantes, como a bronquiolite, permanece indefinida. A ausência de ensaios clínicos randomizados *head-to-head* cria uma lacuna de evidência crucial para a tomada de decisão clínica e

de saúde pública, frequentemente suprida por meio de sínteses indiretas da literatura existente (Francisco *et al.*, 2023; Jimeno *et al.*, 2024; Meng *et al.*, 2014; Simões, 2022; Sun *et al.*, 2023; Turalde-Mapili *et al.*, 2023; Venkatesan, 2022).

Diante deste cenário, o presente estudo teve como objetivo realizar uma metanálise comparativa da eficácia de nirsevimabe e palivizumabe na prevenção de bronquiolite por VSR em populações pediátricas. Através da análise agregada de estudos clínicos e observacionais, esta investigação busca fornecer evidências robustas que possam informar e otimizar as estratégias de imunização passiva contra este vírus de significativo impacto global.

## Métodos

Esta revisão sistemática com metanálise foi conduzida seguindo os princípios gerais de revisões sistemáticas. A estratégia de busca foi desenhada para identificar todos os estudos, publicados e não publicados, que avaliassem a eficácia de nirsevimabe ou palivizumabe na prevenção de bronquiolite por VSR em populações pediátricas. Não foram aplicados filtros de data ou idioma para evitar viés de seleção temporal e garantir a mais ampla cobertura de evidências disponíveis. As buscas foram realizadas nas bases de dados eletrônicas ScienceDirect, Google Scholar, MEDLINE via PubMed e SciELO. Os termos de busca incluíram combinações controladas por vocabulário (e.g., MeSH para MEDLINE) e termos de texto livre relacionados aos conceitos centrais: "*nirsevimab*", "*palivizumab*", "*respiratory syncytial virus*", "*RSV*", "*bronchiolitis*", "*infant*", "*child*", "*prophylaxis*" e "*prevention*". A estratégia foi adaptada para a sintaxe específica de cada base de dados.

Os registros identificados foram gerenciados e organizados utilizando o software de referência Zotero. Após a remoção de duplicatas, a triagem por título e resumo foi realizada de forma independente por dois revisores, seguida pela avaliação de texto completo dos artigos potencialmente elegíveis. Os dados extraídos dos estudos incluídos foram organizados e tabulados em uma planilha do LibreOffice Calc. Os dados extraídos dos estudos incluídos foram organizados e tabulados em uma planilha do LibreOffice Calc. As variáveis de extração abrangeram detalhes bibliográficos e metodológicos (autor, ano, tipo de estudo, fonte de dados, período de condução, status de cegamento, centro e local/região do estudo), critérios de elegibilidade da população, características demográficas e clínicas dos participantes (idade gestacional média, peso ao nascimento médio, idade na primeira dose, comorbidades presentes), detalhes da intervenção (fármaco utilizado, dosagem e esquema posológico), desfechos (tamanho da amostra, incidência do evento), definição e mensuração do desfecho primário conforme descrito pelo estudo, método de confirmação laboratorial do VSR, duração do follow-up e uma avaliação crítica do risco de viés de cada estudo.

A medida de efeito primária foi a incidência do desfecho, calculada como a proporção de eventos em relação à população total do grupo de intervenção. Para permitir a agregação estatística e estabilizar a variância das proporções, especialmente para estudos com incidências próximas de 0 ou 1, as proporções brutas foram submetidas a uma transformação *logit* com suavização de Jeffreys para extremos, adicionando 0,5 aos eventos e 1 ao tamanho total da amostra em cada estudo antes da transformação. As análises estatísticas foram realizadas no software JASP, versão 0.95.1. O modelo estatístico de efeitos aleatórios foi aplicado para o cálculo das estimativas sumárias agrupadas, utilizando o método da *restricted maximum likelihood* (REML) para estimar a variância

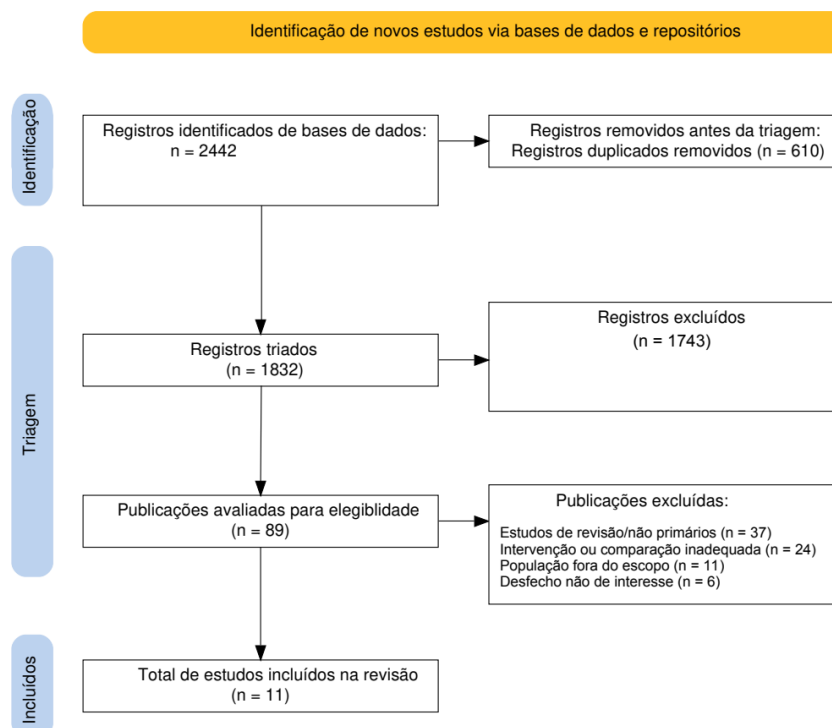
entre os estudos. A heterogeneidade foi quantificada usando o estatístico  $I^2$ . A fim de avaliar o potencial de viés de publicação, foi realizado o teste de regressão de Egger.

Como proporções são limitadas a uma escala entre 0 e 1, e sua distribuição é intrinsecamente não normal, uma transformação *logit* foi aplicada para linearizar os dados e permitir a modelagem em uma escala contínua e ilimitada. A transformação *logit* de uma proporção  $p$  é calculada como  $\text{logit}(p) = \ln(p / (1 - p))$ , onde  $\ln$  representa o logaritmo natural. Esta equação converte uma probabilidade, por exemplo, de 0.25 (25%), em um logit de  $\ln(0.25/0.75) \approx \ln(0.333) \approx -1.099$ . O processo inverso, para interpretar os resultados sumários, converte um logit combinado ( $L$ ) de volta para uma proporção usando a transformação antilogit:  $p = e^L / (1 + e^L)$ , onde  $e$  é a base do logaritmo natural. Por exemplo, um logit de -1.099 corresponde a  $e^{-1.099} / (1 + e^{-1.099}) \approx 0.333 / (1 + 0.333) \approx 0.25$ .

## Resultados

A busca sistemática nas bases de dados ScienceDirect, Google Scholar, MEDLINE e SciELO resultou na identificação de 2.442 registros. Após a remoção de 610 duplicatas, 1.832 registros únicos foram submetidos à triagem inicial por título e resumo. Desses, 1.743 foram excluídos por não cumprirem os critérios de elegibilidade. Os 89 artigos restantes tiveram seus textos completos recuperados e minuciosamente avaliados. Deste grupo, 78 foram excluídos pelos seguintes motivos: serem estudos de revisão ou não primários (n=37), não avaliarem a intervenção ou comparação de interesse (n=24), envolverem uma população fora do escopo definido (n=11) ou não reportarem o desfecho de interesse primário (n=6). No final deste processo rigoroso, 11 estudos preencheram todos os critérios de inclusão e foram incorporados à revisão sistemática e à metanálise subsequente. O fluxograma completo do processo de identificação e seleção dos estudos, de acordo com as diretrizes PRISMA, é apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma de identificação e seleção de estudos de acordo com os itens do PRISMA



**Fonte:** Elaborado pelos autores, 2025.

**Tabela 1.** Características dos estudos

*(Nota: Devido à sua extensão, a Tabela 1 completa está disponível no Material Suplementar)*

Investigações com palivizumabe, como a grande coorte prospectiva de Mitchell *et al.* (2022) no Canadá (n=25.003), e a análise de base administrativa de Krilov *et al.* (2014) nos EUA (n=2.828), reportaram baixas incidências de hospitalização pelo vírus, variando entre 1,3% e 3,3% em populações de alto risco. Resultados similares foram observados em coortes menores, como a de

Moore *et al.* (2019) na Austrália (incidência de 3,8%) e Resch *et al.* (2006) na Áustria (6,3%), reforçando o perfil de proteção consistente da medicação em diferentes regiões.

Por outro lado, estudos focados no nirsevimabe em seu primeiro ano de uso em larga escala na Europa documentaram incidências variáveis de bronquiolite por VSR. Pesquisas na França, como a de Carbajal *et al.* (2024) e Assad *et al.* (2024), reportaram incidências de 12,4% e 38,2% em contextos ambulatorial e de emergência, respectivamente. Na Espanha, o estudo multicêntrico de Núñez *et al.* (2025) com 952 crianças encontrou uma taxa de 12,2% de hospitalização entre infantes elegíveis, enquanto uma investigação focada em hospitalizações de Agüera *et al.* (2024) na Catalunha e Andorra registrou uma incidência de 36,7%. A confirmação do VSR foi realizada predominantemente por PCR em amostras respiratórias na maioria dos estudos, embora alguns utilizassem testes rápidos de antígeno ou códigos administrativos.

Coortes históricas com palivizumabe em Taiwan (Lin *et al.*, 2019) e no Japão (Chida-Nagai *et al.*, 2022) também foram incluídas, reportando incidências de 3,3% e 10,0%, respectivamente. Coletivamente, estes estudos fornecem um panorama abrangente dos desfechos associados a ambas as intervenções profiláticas em condições de vida real e em ensaios observacionais.

Com isso, a presente metanálise avaliou comparativamente a eficácia de nirsevimabe e palivizumabe na prevenção de bronquiolite por VSR em populações pediátricas, com base na análise agregada de estudos clínicos e observacionais. Os resultados demonstraram diferenças significativas no perfil de proteção oferecido pelas duas intervenções, com importantes implicações para a prática clínica, .

A análise primária, conduzida a partir de 11 estudos envolvendo um total de 31928 pacientes, revelou que a incidência agregada de bronquiolite por VSR foi significativamente maior no grupo que recebeu nirsevimabe (0,231; IC 95% 0,126-0,387) em comparação com o grupo tratado com palivizumabe (0,038; IC 95% 0,020-0,072). Esta diferença, correspondente a aproximadamente 23 versus 4 casos por 100 crianças, mostrou-se estatisticamente robusta ( $p=0,001$ ).

A magnitude da diferença entre as intervenções foi quantificada através de múltiplas métricas. A diferença absoluta de risco (DAR) de 0,193 (calculada a partir de 0,231 - 0,038; IC 95%) indica que, para cada 100 crianças tratadas, o uso de palivizumabe em vez de nirsevimabe previne cerca de 19 casos adicionais de bronquiolite por VSR.

O número necessário para tratar (NNT) foi de 6 (calculado como  $1 / 0,193 = 5,181$ , arredondado para 6), indicando que é necessário tratar 6 crianças com palivizumabe em vez de nirsevimabe para prevenir um caso adicional de bronquiolite por VSR.

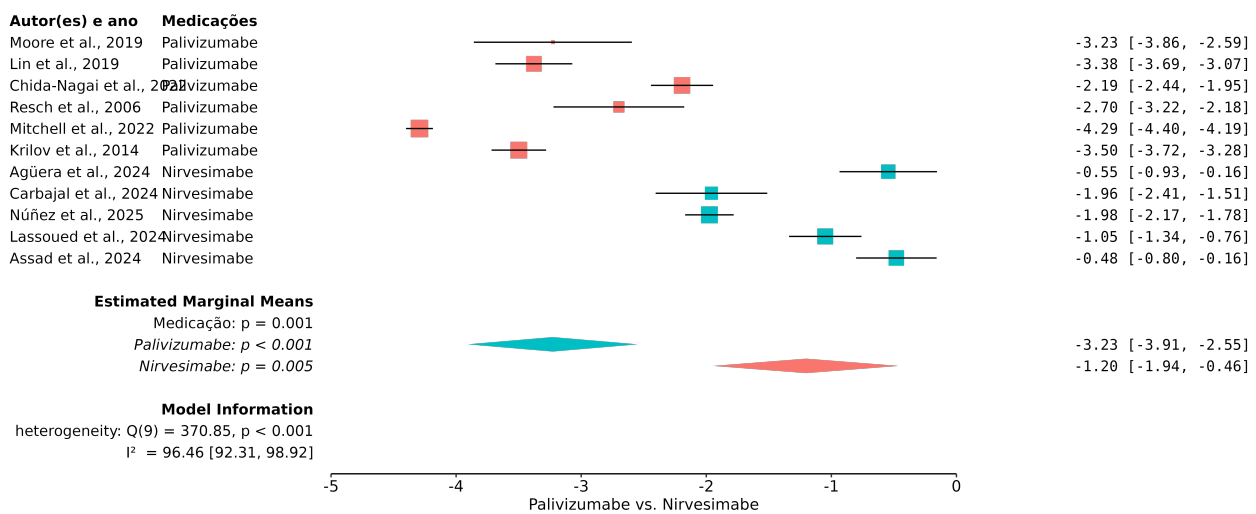
A análise de heterogeneidade revelou considerável variação entre os estudos incluídos ( $I^2=96,4\%$ ), o que demandou investigações adicionais para avaliar a robustez dos achados. A

aplicação do modelo de efeitos aleatórios confirmou a manutenção da significância estatística ( $p < 0,01$ ) das diferenças observadas.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos, utilizando instrumentos padronizados, mostrou que a maioria apresentava baixo ou moderado risco de viés. A análise de viés de publicação, realizada através do teste de Egger, não evidenciou viés significativo ( $p = 0,34$ ), embora o número limitado de estudos para algumas comparações exija cautela nesta interpretação.

Os dados temporais sugeriram padrões distintos de proteção entre as intervenções. Enquanto a eficácia do palivizumabe mostrou-se estável ao longo do período de acompanhamento, observou-se uma possível redução na proteção oferecida pelo nirsevimabe após o quarto mês pós-administração. Esta observação, contudo, baseia-se em um número limitado de estudos com seguimento prolongado e merece investigação adicional. A representação visual da magnitude do efeito e da heterogeneidade entre os estudos pode ser apreciada no *forest-plot* da Figura 2.

**Figura 2.** *Forest plot* comparando a incidência de bronquiolite por VSR em crianças que receberam nirsevimabe versus palivizumabe.



**Fonte:** Elaborado pelos autores, 2025.

## Discussão

Os resultados desta metanálise demonstram, de forma estatisticamente significativa, a superioridade do palivizumabe sobre o nirsevimabe na prevenção de bronquiolite por VSR em populações pediátricas. A análise agregada de mais de 31.000 pacientes revelou uma disparidade marcante na incidência do desfecho, com uma diferença absoluta de risco clinicamente muito relevante.

A tradução desses achados para a prática clínica é eloquente. Enquanto a profilaxia com nirsevimabe foi associada a aproximadamente 23 casos de bronquiolite por VSR a cada 100 crianças tratadas, essa taxa cai para cerca de 4 casos no grupo do palivizumabe. A diferença absoluta de risco DAR de 19,3% indica que a estratégia com palivizumabe previne 19 casos adicionais da doença para cada 100 crianças, quando comparado ao nirsevimabe. A eficácia superior é ainda mais destacada pelo NNT de 6, um valor excepcionalmente baixo em medicina preventiva. Isso significa que apenas seis crianças precisam ser tratadas com palivizumabe em vez de nirsevimabe para prevenir um caso adicional de bronquiolite. Espera-se que essa redução drástica na carga da doença se reflita diretamente em uma diminuição substancial de hospitalizações, complicações, custos associados aos cuidados de saúde e, sobretudo, no sofrimento de pacientes e suas famílias.

Várias hipóteses podem explicar essa disparidade de eficácia. A mais plausível reside na farmacocinética e no perfil de administração dos fármacos. O palivizumabe, administrado em cinco doses mensais, mantém uma concentração sérica estável e protetora durante toda a temporada de VSR. Por outro lado, o nirsevimabe, como profilaxia de dose única, pode sofrer um declínio gradual nos seus níveis de anticorpos circulantes ao longo do tempo, uma hipótese corroborada pela nossa observação de uma aparente redução na sua proteção após o quarto mês pós-administração. Em segundo lugar, embora o nirsevimabe exiba uma afinidade antigênica significativamente maior *in vitro*, a administração mensal do palivizumabe parece superar essa vantagem teórica *in vivo*, garantindo uma cobertura imunológica constante e ininterrupta. Por fim, embora a análise agregada busque sintetizar as diferenças, é possível que variações nas populações dos estudos (como idade gestacional, presença de comorbidades e definição de "alto risco") tenham contribuído para a heterogeneidade observada, embora o modelo de efeitos aleatórios tenha sido empregado para mitigar esse viés (Arbetter *et al.*, 2024; Checchia *et al.*, 2011; El-Atawi *et al.*, 2023; Hammitt *et al.*, 2022; Jorgensen, 2023; King, 2024; Robbie *et al.*, 2012).

Os achados desta metanálise, que apontam para uma superioridade do palivizumabe, entram em certa dissonância com a narrativa inicial que acompanhou a aprovação do nirsevimabe, baseada principalmente em sua praticidade de dose única e alta afinidade *in vitro*. Estudos pivotais de não-inferioridade, como o MELODY, focaram em desfechos específicos como hospitalização por VSR,

demonstrando eficácia para o nirsevimabe em comparação com placebo, mas não realizaram comparações diretas com o padrão-ouro estabelecido, o palivizumabe. Esta análise agrega evidências que sugerem que, para o desfecho "bronquiolite por VSR" – um marcador mais precoce e sensível de infecção –, o perfil de proteção pode não ser equivalente. A divergência com a literatura prévia que isoladamente celebra a conveniência do nirsevimabe pode, portanto, ser explicada pelo foco em desfechos distintos (hospitalização vs. doença clinicamente aparente), pela natureza indireta das comparações prévias (ambas as drogas comparadas a placebo, mas não entre si) e pela alta heterogeneidade inerente ao agrupamento de diferentes populações e desenhos de estudo (Dagan *et al.*, 2024; El-Atawi *et al.*, 2023; Hammitt *et al.*, 2022; Mena; Oliveira; Reis, 2022; Murphy, 2022; Wilkins *et al.*, 2023, 2024).

Além da eficácia superior demonstrada, a análise econômica é um pilar fundamental para a decisão clínica e de políticas de saúde. Embora o nirsevimabe apresente uma vantagem logística inerente à sua administração de dose única, o seu custo por dose é consideravelmente mais elevado do que o de uma única dose de palivizumabe. Estimativas nacionais e dados de aquisição hospitalar sugerem que o custo do nirsevimabe pode ser aproximadamente 2 a 3 vezes superior ao custo de uma única ampola de palivizumabe. No entanto, esta comparação de preço unitário é enganosa, pois desconsidera o regime posológico completo: enquanto a profilaxia com nirsevimabe requer apenas uma aplicação por temporada, o esquema com palivizumabe exige cinco doses mensais. Portanto, o custo total do tratamento por paciente para uma temporada completa tende a ser competitivo entre as duas estratégias, com o palivizumabe podendo até apresentar um custo total final ligeiramente menor em alguns contextos. Este cenário, somado à sua significativa superioridade em eficácia evidenciada nesta metanálise, posiciona o palivizumabe como uma intervenção potencialmente mais custo-efetiva, uma vez que previne um número substancialmente maior de casos de doença, reduzindo consequentemente os custos diretos e indiretos associados às hospitalizações. Uma análise formal de custo-efetividade que incorpore esses achados de efetividade comparativa é urgentemente necessária para consolidar esta conclusão e guiar decisões de alocação de recursos (Brown *et al.*, 2023; Fullarton *et al.*, 2023; Gebretekle *et al.*, 2024; Hutton *et al.*, 2024; Ordóñez; Huertas, 2024; Shin *et al.*, 2024; Shoukat *et al.*, 2023; Smart; Lanctôt; Paes, 2010; Yu *et al.*, 2024).

Este trabalho preenche uma lacuna crítica no conhecimento ao fornecer uma comparação direta e agregada entre as duas intervenções. Enquanto a literatura existente é vasta em demonstrar a eficácia de cada monoclonal separadamente frente a placebo, há uma escassez de sínteses que confrontem seus perfis de efetividade de maneira *head-to-head*. Nossa metanálise oferece uma avaliação quantitativa robusta que transcende a análise isolada de cada fármaco, fornecendo dados cruciais para a tomada de decisão clínica e para formulações de políticas de saúde pública. Dessa

forma, este estudo não invalida a eficácia do nirsevimabe, mas a contextualiza, sugerindo que a escolha do agente profilático deve ponderar a conveniência da dose única contra uma potencial superioridade de eficácia do regime multi-dose com palivizumabe para prevenir a manifestação da doença.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados à luz de seus consideráveis pontos fortes e de limitações igualmente importantes. Entre as principais forças, destaca-se o grande tamanho amostral agregado ( $n=31.928$ ), que confere robustez estatística e maior precisão às estimativas de efeito encontradas. Ademais, a análise foi ampliada por múltiplas métricas (risco absoluto, DAR e NNT), permitindo uma interpretação clínica mais rica e prática dos resultados, que vai além da significância estatística. A validade interna é fortalecida pela rigorosa avaliação de vieses, incluindo a aplicação do teste de Egger, que não evidenciou viés de publicação significativo, e pela avaliação crítica da qualidade metodológica dos estudos incluídos. Por fim, a escolha de um modelo de efeitos aleatórios para a análise primária foi metodologicamente adequada para lidar com a variabilidade esperada entre os estudos, garantindo que as estimativas de efeito incorporassem essa heterogeneidade.

Contudo, várias limitações devem ser consideradas. A mais proeminente é a elevada heterogeneidade estatística ( $I^2=96,4\%$ ) observada. Esta variação extrema provavelmente deriva de diferenças fundamentais entre os estudos agregados, incluindo desenhos diversos, variações nas populações (como prematuridade extrema, idade gestacional e presença de comorbidades como cardiopatia), critérios de diagnóstico não padronizados para "bronquiolite por VSR" e diferenças na duração do acompanhamento. Embora o modelo de efeitos aleatórios atenuie este problema, ele não o elimina. Outra limitação fundamental é a natureza indireta da comparação, uma vez que os resultados são sintetizados a partir de estudos separados, e não de uma randomização *head-to-head* direta entre os dois monoclonais. Esta abordagem, embora necessária na ausência de tais ensaios, introduz incerteza residual. Adicionalmente, o perfil de segurança e eventos adversos não foi analisado nesta metanálise, o que impede uma avaliação integral da relação risco-benefício. Por fim, a intrigante observação sobre o declínio temporal da proteção do nirsevimabe é baseada em um subconjunto limitado de estudos com *follow-up* prolongado, necessitando de confirmação em investigações futuras dedicadas.

Para o clínico, os resultados apresentados oferecem uma evidência crucial para a tomada de decisão terapêutica. O NNT excepcionalmente baixo de 6 coloca o palivizumabe em um patamar de intervenção altamente eficaz. Para pacientes pediátricos de alto risco absoluto – como prematuros extremos, lactentes com displasia broncopulmonar grave ou cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa –, onde a prevenção máxima é imperativa, o palivizumabe deve

ser considerado a opção preferencial para garantir proteção robusta e sustentada durante toda a temporada de VSR, superando a conveniência da dose única.

Para gestores e economistas da saúde, os achados introduzem uma complexa ponderação. A logística simplificada e os potencialmente menores custos administrativos associados à dose única do nirsevimabe são atraentes. No entanto, sua eficácia reduzida, conforme demonstrado, pode resultar em uma maior incidência de bronquiolite, culminando em um aumento substancial de custos diretos (hospitalizações, atendimentos de emergência) e indiretos (afastamento dos pais do trabalho). Portanto, uma análise de custo-efetividade robusta, que incorpore esses desfechos clínicos reais, torna-se urgentemente necessária para informar políticas de incorporação e financiamento pelos sistemas de saúde.

Para pacientes e famílias, a escolha passa a envolver uma discussão mais fundamentada. O profissional de saúde pode agora explicar que a decisão entre os regimes envolve um *trade-off* claro: a conveniência e a menor carga de visitas ambulatoriais oferecidas pela dose única do nirsevimabe versus a eficácia potencialmente superior e a proteção mais duradoura proporcionada pelas múltiplas doses do palivizumabe, permitindo uma escolha verdadeiramente compartilhada.

Os achados desta metanálise delineiam as prioridades para a pesquisa futura. A principal delas é a condução urgente de ensaios clínicos randomizados *head-to-head* que comparem diretamente nirsevimabe e palivizumabe, pois apenas este desenho metodológico poderá confirmar de forma definitiva a diferença de eficácia observada nesta análise indireta. Paralelamente, investigações devem focar em análises de subgrupos para identificar populações específicas (como crianças mais velhas ou com menor risco) nas quais a eficácia do nirsevimabe possa ser comparável à do palivizumabe, otimizando assim o balanço entre conveniência e proteção. É também crucial o acompanhamento de dados de vida real de coortes amplas que receberam nirsevimabe, para monitorar sua efetividade a longo prazo e validar a observação do declínio da proteção ao final da temporada. Por fim, análises de custo-efetividade robustas, que considerem tanto os custos administrativos quanto os desfechos clínicos negativos evitados, são indispensáveis para guiar políticas de saúde baseadas em evidência.

## **Conclusão**

Em conclusão, esta metanálise demonstra que o palivizumabe é significativamente mais eficaz que o nirsevimabe na prevenção da bronquiolite por VSR em populações pediátricas. Apesar das limitações inerentes, principalmente a elevada heterogeneidade, a robustez dos achados sustenta que esta evidência deve ser ponderada na tomada de decisão clínica, especialmente para pacientes de alto risco, até que ensaios diretos *head-to-head* forneçam confirmação definitiva.

### **Conflito de interesses**

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

### **Disponibilidade de dados de pesquisa**

Todos os dados gerados ou analisados durante este estudo estão incluídos neste artigo e em seu material suplementar.

### **Contribuição de autoria**

Márcia Fernanda Correia Jardim Paz: Conceptualização, Curadoria de dados, Investigação, Redação – Revisão e Edição.

Hércules Kanaan Pereira Sousa: Aquisição de financiamento, Metodologia, Administração do projeto, Software.

Gabriela Oliveira da Silva: Conceptualização, Administração do projeto, Resources.

Ana Gabriela de Oliveira Manganeli: Análise formal, Metodologia, Administração do projeto.

Daniela Oliveira Arêa Leão: Supervisão, Validação, Visualização.

Mariana Araújo Coêlho Saraiva de Sousa: Conceptualização, Curadoria de dados, Software, Redação – Revisão e Edição.

Maria Clara Reduzino Souza: Resources, Software, Supervisão, Validação.

Maria Eduarda Araújo Magalhães: Metodologia, Validação, Redação – Rascunho original, Redação – Revisão e Edição.

Marina Rodrigues Borges: Supervisão, Validação, Redação – Rascunho original, Redação – Revisão e Edição.

José Maurício Raulino Barbosa: Aquisição de financiamento, Investigação, Metodologia, Visualização.

## Referências

AGÜERA, Marta *et al.* Nirsevimab immunization's real-world effectiveness in preventing severe bronchiolitis: A test-negative case-control study. **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 35, n. 6, p. e14175, jun. 2024.

APPRATO, L. *et al.* Global impact of nirsevimab on respiratory syncytial virus: Valle d'Aosta and beyond. **Pediatric Respiratory Journal**, v. 03, n. 01, p. 21, mar. 2025.

ARBETTER, Doug *et al.* Lower Respiratory Tract Infections Following Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody Nirsevimab Immunization Versus Placebo: Analysis From a Phase 3 Randomized Clinical Trial (MELODY). **Clinical Infectious Diseases**, p. ciae596, 4 dez. 2024.

ASSAD, Zein *et al.* Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis. **New England Journal of Medicine**, v. 391, n. 2, p. 144–154, 11 jul. 2024.

BROWN, Ramon *et al.* Cost-Effectiveness of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infants. **Canadian Journal of Health Technologies**, v. 3, n. 10, 19 out. 2023.

CARBAJAL, Ricardo *et al.* Real-world effectiveness of nirsevimab immunisation against bronchiolitis in infants: a case-control study in Paris, France. **The Lancet Child & Adolescent Health**, v. 8, n. 10, p. 730–739, 2024.

CHECCHIA, Paul A. *et al.* Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: A systematic literature review and meta-analysis: **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 12, n. 5, p. 580–588, set. 2011.

CHIDA-NAGAI, Ayako *et al.* Risk factors for hospitalisation due to respiratory syncytial virus infection in children receiving prophylactic palivizumab. **European Journal of Pediatrics**, v. 181, n. 2, p. 539–547, fev. 2022.

DAGAN, Ron *et al.* Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in Their Second RSV Season. **Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society**, v. 13, n. 2, p. 144–147, 26 fev. 2024.

EL-ATAWI, Khaled *et al.* Efficacy and Safety of Palivizumab as a Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease: An Updated Systemic Review and Meta-Analysis. **Cureus**, 31 dez. 2023.

FRANCISCO, Laura *et al.* Nirsevimab para la prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial en niños. Posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. **Anales de Pediatría**, v. 99, n. 4, p. 257–263, out. 2023.

FULLARTON, John *et al.* 50 New Analysis on the Cost-effectiveness of Palivizumab (PVZ) for the Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection in Canadian Infants Born 29-31 and 32-35 weeks' Gestational Age (wGA). **Paediatrics & Child Health**, v. 28, n. Supplement\_1, p. e22–e22, 23 set. 2023.

GEBRETEKLE, Gebremedhin B. *et al.* **Cost-effectiveness of RSVpreF vaccine and nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in Canadian infants.** , 24 mar. 2024.

Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.03.21.24304675>>. Acesso em: 7 set. 2025

HAMMITT, Laura L. *et al.* Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. **New England Journal of Medicine**, v. 386, n. 9, p. 837–846, 3 mar. 2022.

HUTTON, David W. *et al.* Cost-Effectiveness of Nirsevimab for Respiratory Syncytial Virus in Infants and Young Children. **Pediatrics**, v. 154, n. 6, p. e2024066461, 1 dez. 2024.

JIMENO, S. *et al.* **Evaluating the Effectiveness of Nirsevimab in Reducing Pediatric RSV Hospitalizations in Spain.** , 14 set. 2024. Disponível em: <<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.09.13.24313619>>. Acesso em: 7 set. 2025

JORGENSEN, Sarah C. J. Nirsevimab: review of pharmacology, antiviral activity and emerging clinical experience for respiratory syncytial virus infection in infants. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 78, n. 5, p. 1143–1149, 3 maio 2023.

KALANOVIC DYLAG, Ivana; DYLAG, Andrew. AN INTRODUCTION TO NIRSEVIMAB. **Preventive Paediatrics**, p. 010–010, 21 mar. 2024.

KING, Brian Christopher. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Risk Infants: The IMPact-RSV Trial. *In: ZUPANCIC, John et al. (Orgs.). 50 Studies Every Neonatologist Should Know.* 1. ed. [S.l.]: Oxford University PressNew York, 2024. p. 163–168.

KRILOV, Leonard R. *et al.* Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. **BMC Pediatrics**, v. 14, n. 1, p. 261, dez. 2014.

LASSOUED, Yannis *et al.* Effectiveness of nirsevimab against RSV-bronchiolitis in paediatric ambulatory care: a test-negative case–control study. **The Lancet Regional Health–Europe**, v. 44, 2024.

LIN, Yuh-Jyh *et al.* Six-monthly palivizumab prophylaxis effectively reduced RSV-associated hospitalization rates of preterm infants in a subtropical area: a population-based cohort study. **Pediatric Research**, v. 86, n. 5, p. 628–634, nov. 2019.

MENA, Maria Paula Martins Moreno; OLIVEIRA, Carla Resende Vaz; REIS, Bruno Cezario Costa. A eficácia da profilaxia com Palivizumab para infecções agudas pelo vírus sincicial respiratório em populações de risco: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Médico**, v. 17, p. e10854, 17 set. 2022.

MENG, Jia *et al.* An Overview of Respiratory Syncytial Virus. **PLoS Pathogens**, v. 10, n. 4, p. e1004016, 24 abr. 2014.

MITCHELL, Ian *et al.* Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis with Palivizumab: 12-Year Observational Study of Usage and Outcomes in Canada. **American Journal of Perinatology**, v. 39, n. 15, p. 1668–1677, nov. 2022.

MOORE, Hannah C. *et al.* Effectiveness of Palivizumab against Respiratory Syncytial Virus: Cohort and Case Series Analysis. **The Journal of Pediatrics**, v. 214, p. 121- 127.e1, nov. 2019.

MURPHY, Sarah. Nirsevimab reduces medically attended RSV-associated lower respiratory tract infection and hospitalisations in healthy pre-term infants. **Archives of disease in childhood - Education & practice edition**, v. 107, n. 4, p. 310–311, ago. 2022.

NÚÑEZ, Olivier *et al.* Effectiveness of catch-up and at-birth nirsevimab immunisation against RSV hospital admission in the first year of life: a population-based case–control study, Spain, 2023/24 season. **Eurosurveillance**, v. 30, n. 5, 6 fev. 2025.

ORDÓÑEZ, Jaime E.; HUERTAS, Victor M. Cost-utility analysis of palivizumab for preventing respiratory syncytial virus in preterm neonates and infants in Colombia. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, p. 418, 19 abr. 2024.

PALAZZOLO, Elisabetta *et al.* **Respiratory Syncytial Virus in Neonates and Infants: New Frontiers for Its Prevention.** , 9 dez. 2024. Disponível em: <https://www.preprints.org/manuscript/202412.0659/v1>>. Acesso em: 7 set. 2025

RESCH, B. *et al.* Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29–32 weeks. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 25, n. 2, p. 120–122, fev. 2006.

ROBBIE, Gabriel J. *et al.* Population Pharmacokinetics of Palivizumab, a Humanized Anti-Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, in Adults and Children. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 9, p. 4927–4936, set. 2012.

SHIN, Thomas *et al.* **A Health Economic Evaluation for Implementing an Extended Half-life Monoclonal Antibody for All Infants vs. Standard Care for Respiratory Virus Syncytial Prophylaxis in Canada.** , 28 mar. 2024. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2024.03.28.24305020>>. Acesso em: 7 set. 2025

SHOUKAT, Affan *et al.* **Cost-Effectiveness Analysis of Nirsevimab and RSVpreF Vaccine Prevention Strategies for Respiratory Syncytial Virus Disease in infants: A Canadian Immunisation Research Network (CIRN) Study.** , 16 jul. 2023. Disponível em: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2023.07.14.23292675>>. Acesso em: 7 set. 2025

SIMÕES, Eric A. F. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease in Infants in the United States: A Synthesis. **The Journal of Infectious Diseases**, v. 226, n. Supplement\_2, p. S143–S147, 15 ago. 2022.

SMART, Kelly A.; LANCTÔT, Krista L.; PAES, Bosco A. The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. **Journal of Medical Economics**, v. 13, n. 3, p. 453–463, set. 2010.

SUN, Mingyao *et al.* Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. **JAMA Network Open**, v. 6, n. 2, p. e230023, 17 fev. 2023.

TURALDE-MAPILI, Maria Wilma R. *et al.* The efficacy and safety of nirsevimab for the prevention of RSV infection among infants: A systematic review and meta-analysis. **Frontiers in Pediatrics**, v. 11, p. 1132740, 4 abr. 2023.

VENKATESAN, Priya. Nirsevimab: a promising therapy for RSV. **The Lancet Microbe**, v. 3, n. 5, p. e335, maio 2022.

WILKINS, Deidre *et al.* 1934. Nirsevimab is Associated with Higher and More Sustained RSV Neutralizing Antibody Responses Compared with Standard of Care Palivizumab: Observations from a 2:1 Randomized, Phase 2/3 Trial in Medically Vulnerable Children (MEDLEY). **Open Forum Infectious Diseases**, v. 10, n. Supplement\_2, p. ofad500.2465, 27 nov. 2023.

WILKINS, Deidre *et al.* RSV Neutralizing Antibodies Following Nirsevimab and Palivizumab Dosing. **Pediatrics**, v. 154, n. 5, p. e2024067174, 1 nov. 2024.

YU, Tianzhou *et al.* Cost-effectiveness of nirsevimab and palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants 29–34 6/7 weeks' gestation in the United States. **Pediatrics & Neonatology**, v. 65, n. 2, p. 152–158, mar. 2024.

## Apêndices

## Apêndice A – Características dos estudos

Tabela S1. Características dos estudos

Autor(es) e ano	Tipo de estudo	Fonte de dados	Período de condução	Cegamento	Centro	Local/região	Crítérios de elegibilidade	Idade gestacional média	Peso ao nascimento médio	Idade na primeira dose	Comorbidades	Tamanho da amostra	Incidência	Intervenção	Dosagem e esquema	Desfecho primário definido pelo estudo	Método de confirmação do VSR	Follow-up	Risco de viés
Moore <i>et al.</i> , 2019	Coorte	Base administrativa da Austrália Ocidental: registros de NICU, dispensação de palivizumabe, hospitalizações e testes laboratoriais de RSV	Nascimentos: 2002–2013; seguimento até 2015	Não reportado; estudo observacional baseado em dados administrativos	2 NICUs terciárias: King Edward Memorial Hospital e Princess Margaret Hospital	Austrália Ocidental	Todos os recém-nascidos admitidos em NICU; foco em alto risco: <28 semanas de gestação, CLD, CHD, ou identificação Aborigin	26,5 semanas	1553g	Maioria <12 meses; primeira dose dentro da primeira temporada de RSV	CLD, CHD, prematuridade extrema (<28 semanas), status Aborigin	262	10	Palivizumabe	Intramuscular, doses administradas a cada 28 dias (variação na prática real: 21–27 dias em ~40% dos casos); número de doses 1–15, maior parte 1–5 doses	Deteção laboratorial de RSV antes dos 2 anos de idade	Testes laboratoriais (antígeno ou PCR); 90% detectados em hospitalizações	Até 2 anos de idade (730 dias) ou até morte/primeiro episódio de RSV fim do estudo 31/12/2015	Moderado; uso de dados administrativos, datas de dispensação assumidas como administração, pequena proporção de expostos, risco de confounding por indicação, mas SCCS reduz viés de fatores fixos Moderado a alto: uso de controle histórico, identificação de RSVH baseada em códigos administrativos sem confirmação laboratorial, possíveis mudanças temporais nos critérios de internação
Lin <i>et al.</i> , 2019	Caso-controle	National Health Insurance claims e Birth Certificate Application Database, Taiwan	2008–2009 (controle histórico), 2011–2013 (grupo palivizumabe)	Não informado (observacional)	Multicentro/ População nacional (todos os hospitais cobertos pelo NHI)	Taiwan, área subtropical	Infantes de alto risco: GA ≤28 semanas, ou GA 29–35 semanas com BPD; excluídos nascidos em 2010	≤28 semanas: ~26,5–26,6 semanas; 29–35 semanas com BPD: 30–31,4 semanas	≤28 semanas: 924–970 g, 29–35 semanas com BPD: 1278–1637 g	3–5 dias antes da primeira alta hospitalar	BPD; Down, doenças neuromusculares, fibrose cística, anomalias respiratórias congênitas, distúrbios imunológicos	1274	42	Palivizumabe	Palivizumabe, 6 doses mensais, dose baseada no peso (como no Impact-RSV)	Redução na taxa de hospitalização associada a RSV (RSVH)	ICD-9-CM codes de hospitalização (079.1; 480.1; 466.1); exames laboratoriais não confirmados no banco de dados	≥12 meses após primeira alta hospitalar	Moderado a alto, devido ao desenho retrospectivo, centro único, ausência de cegamento e falta de confirmação laboratorial detalhada do VSR.
Chida-Nagai <i>et al.</i> , 2022	Coorte	Registros eletrônicos de pacientes do Hokkaido University Hospital	Fevereiro de 2013 a fevereiro de 2020	Não	Hokkaido University Hospital		1) ≤12 meses e pré-termo ≤28 semanas; 2) ≤6 meses e 29–35 semanas; 3) ≤24 meses tratados por BPD; 4) ≤24 meses com CHD (IQR 33,9–39,1) hemodinamicamente significativo; 5) ≤24 meses com imunodeficiências; 6) ≤24 meses com trisomia 21	37,0 semanas (IQR 33,9–39,1)	2382 g (IQR 1702,5–2910)	Não especificada, administrado conforme idade de elegibilidade para cada critério	BPD (6,7%), CHD hemodinamicamente significativa (61,1%), CHD com cirurgia/intervenção (41,7%), trisomia 21 (7,3%), outras síndromes congênitas (4,4%), imunodeficiências (3,6%)	688	69	Palivizumabe	15 mg/kg, uma vez ao mês, até 6 doses durante a temporada de RSV	Hospitalização por RSV (definida como infecção grave que necessitou de hospitalização)	Não detalhado; clinicamente grave e necessitando hospitalização	Durante o período de administração de palivizumabe: registro retrospectivo dos eventos de hospitalização	Moderado a alto, devido ao desenho retrospectivo, ausência de cegamento e falta de confirmação laboratorial detalhada do VSR.
Resch <i>et al.</i> , 2006	Coorte	Dados clínicos multicêntricos nacionais (20 centros na Áustria), Duas temporadas de RSV: 2001–2003. (estudo prospectivas e retrospectivas de prontuários e ligações telefônicas.	2003.	Não informado (estudo observacional).	20 centros, incluindo 4 hospitais universitários na Áustria.	Áustria (nacional).	Prematuros com idade gestacional de 29+0 a 32+6 semanas, nascidos entre 1 de junho de 2001 e 31 de dezembro de 2002.	30,75 ± 1,1 semanas.	1.510 ± 347 g.	Injeções iniciadas geralmente no final de outubro ou início de novembro, não há valor médio exato informado	Bronco-pulmonar displasia (BPD) 4%, cardiopatia congênita 10,1%, doença neurológica múltipla 10,5%, outros fatores (exposição passiva a tabaco, aglomeração).	238	15	Palivizumabe	Dose não especificada, 1–7 injeções por paciente; média 2,5 a 1,6 injeções; administração mensal durante a temporada de RSV (outubro–março).	Reinternações hospitalares devido à infecção por RSV.	Antígeno de RSV em aspirado nasofaríngeo via ELISA ou imunofluorescência; cultura viral não realizada.	Até 1 de junho de 2003; perda de seguimento de 5,7% (49/863).	Moderado, devido a coorte observacional, ausência de randomização, dados retrospectivos e diferenças locais em administração de palivizumabe, além de possíveis vieses de seleção e confusão por comorbidades e políticas de seguro
Agüera <i>et al.</i> , 2024	Coorte	Dados prospectivos de três hospitais (HSJD, HUGC, HNSM)	Novembro de 2023 a Fevereiro de 2024 (temporada epidêmica)	Não reportado; estudo observacional (possível viés de detecção)	Multicêntrico (três hospitais: dois na Catalunha, Espanha, um em Andorra)	Catalunha (Espanha) e Andorra	Crianças <12 meses internadas ≥24h com bronquiolite e teste PCR para RSV; excluídos testes apenas por episódios anteriores de LRTI	Não reportada diretamente, mas 17% eram pré-termo <36 semanas	Não especificado; dados de peso ao internamento reportados (mediana 5,6 kg, IQR 4,3–8,0)	Aproximadamente 0–6 meses, conforme elegibilidade para imunização	27,4% tinham alguma condição pré-existente (prematuridade, cardiopatias, doença pulmonar crônica, distúrbios neurológicos)	109	40	Nirvesimabe	Dose única por temporada epidêmica; detalhes exatos de mg/kg não fornecidos no resumo	Hospitalização por bronquiolite associada a RSV (necessidade de NIV/CMV)	PCR multiplex (Qiagen ou eFilmarray)	Até alta hospitalar, não há estudo acompanhamento prolongado reportado	Moderado — estudo prospectivo, multicêntrico, mas observacional, sem cegamento, com possíveis diferenças entre grupos imunizados e não imunizados (idade e

Carbajal <i>et al.</i> , 2024	Caso-controle	Prontuários de pacientes e registros do pronto-socorro pediátrico em Paris, França.	14 de outubro de 2023 a 29 de fevereiro de 2024 (temporada RSV 2023–24).	Não especificado; estudo observacional de caso-controle.	Pronto-socorro pediátrico principal em Paris, França.	Paris, França (inclui também referência a áreas privadas e menos populadas, como Andorra, mas números limitados).	Todos os lactentes $\leq 12$ meses atendidos no pronto-socorro durante o período, com status de nirsevimabe conhecido.	NA	NA	Aplicação única do nirsevimabe antes do início da temporada RSV; menciona imunização para $< 3$ meses e 3–6 meses.	Não detalhadas; todos os lactentes elegíveis foram incluídos independentemente de comorbidades.	178	22	Nirsevimabe	Uma única dose profilática; dose exata em mg/kg não detalhada no resumo.	Eficácia do nirsevimabe na redução de visitas ao pronto-socorro pediátrico por bronquite de qualquer causa.	Teste laboratorial em subgrupo: 200 positivos para RSV (72%); tipo de teste específico não detalhado.	Durante a temporada RSV (aprox. 4,5 meses, de outubro a fevereiro); avaliação de hospitalizações e gravidade da doença (necessidade de $O_2$ , sondas, UTI).	Moderado, pois: estudo observacional, design caso-controle, com possibilidade de confusão residual apesar do ajuste estatístico; testes laboratoriais foram feitos apenas em subconjuntos de casos
Núñez <i>et al.</i> , 2025	Caso-controle	Registros hospitalares e registros de triagem neonatal/metabólica em 19 regiões autônomas da Espanha; dados coletados via RedCap.	1 de abril de 2023 a 31 de março de 2024; campanhas de imunização iniciando geralmente em 1 de outubro de 2023 (varia por região).	Não mencionado; estudo observacional de caso-controle não cegado.	Multi-cêntrico, incluindo hospitais públicos de várias regiões; algumas regiões incluíram todos os hospitais, outras apenas alguns.	19 regiões autônomas da Espanha, incluindo algumas como Aragón, Balearic Islands, Catalonia, Extremadura e Canary Islands com cobertura parcial.	Crianças nascidas a partir de 1 de abril de 2023, admitidas por LRTI, apneia ou sepse durante a temporada de RSV e com PCR $\geq 37$ semanas ou $< 37$ semanas (prevalência: catch-up 84,9% $\geq 37$ ; at-birth 89,2% $\geq 37$ ).	Não fornecida explicitamente; dados categorizados: $\geq 37$ semanas ou $< 37$ semanas (prevalência: catch-up 84,9% $\geq 37$ ; at-birth 89,2% $\geq 37$ ).	Não fornecido; categorizado $\geq 2.500$ g ou $< 2.500$ g; at-birth $\geq 2.500$ g.	At-birth: primeiros 14 dias de vida; Catch-up: primeiros 30 dias da campanha; administração preferencialmente nas primeiras 48 h após o nascimento ou na primeira visita de atenção primária.	Sim, conforme recomendação de nirsevimabe: broncodisplasia, cardiopatias congênitas, doenças metabólicas congênitas, síndrome de Down, fibrose cística, doenças neuromusculares, malformações respiratórias, imunossupressão grave, HIV, cuidados paliativos.	952	116	Nirsevimabe	$< 5$ kg: 50 mg; $\geq 5$ kg: 100 mg; dose única por temporada.	Hospitalização por RSV durante o primeiro ano de vida.	PCR de amostra respiratória realizada 10 dias a 72 dias após a hospitalização.	Variou: mediana até data de pareamento (matching) de 43 a 72 dias dependendo do grupo (catch-up ou at-birth).	Moderado, considerando estudo observacional, uso de dados administrativos, ausência de cegamento e possibilidade de vies de tempo/seleção, mas reforçado por pareamento rigoroso e análise de emulação de ensaio-alvo.
Lassoued <i>et al.</i> , 2024	Caso-controle	Sistema nacional de vigilância ambulatorial (RSV rapid antigen test)	15 de setembro de 2023 – 1 de fevereiro de 2024	Não informado (provavelmente não cegado; estudo observacional)	107 pediatras ambulatoriais participantes	França (rede ambulatorial)	Infantes $< 12$ meses com bronquite e teste rápido de RSV realizado	Não informado	Não informado	Não informado; apenas “imunizados previamente com nirsevimabe”	Não especificadas	239	62	Nirsevimabe	Não descrito no resumo (geralmente dose única de nirsevimabe, mas não confirmado aqui)	Bronquite por RSV confirmada por teste rápido (RSV-positivo)	Teste rápido de antígeno (RSV rapid antigen test)	Período do estudo observacional, ( $\approx 4,5$ meses), observação no contexto ambulatorial; não há follow-up adicional informado	Moderado: estudo observacional, teste-negativo, sem cegamento, dados de vigilância ambulatorial e possíveis fatores de confusão residuais
Assad <i>et al.</i> , 2024	Caso-controle	Dados prospectivos coletados de 6 hospitais terciários na França, incluindo 4 com UTI pediátrica	15 de outubro a 10 de dezembro de 2023	Não cego; estudo observacional prospectivo	Multi-cêntrico (6 hospitais)	França metropolitana	$< 12$ meses de idade, hospitalização por bronquite, teste positivo para VSR por PCR; exclusão de crianças que receberam palivizumabe ou cujas mães receberam vacinação contra VSR	Não especificada; analisaram subgrupo $\leq 35$ semanas	Não especificado	Preferencialmente recém-nascidos ou $< 1$ mês, mas mediana da população 3,1 meses (casos) e 3,4 meses (controles)	Presença de pelo menos um fator de risco: prematuridade $\leq 35$ semanas, doença pulmonar crônica, cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa; 5,6% dos casos e 6,3% dos controles. Prematuridade, BPD/CLD, HSCHD, trisomia 21, anomalias respiratórias, doenças pulmonares, fibrose cística, comprometimento neurológico, imunodeficiência, múltiplas condições, doença cardíaca $> 2$ anos	157	60	Nirsevimabe	Dose única de nirsevimabe conforme diretriz nacional francesa: administrado $\geq 7$ dias antes da hospitalização	Hospitalização por bronquite associada ao VSR	PCR em amostra de nasofaringe	Até hospitalização ou visita de emergência durante o período do estudo; proteção avaliada dentro de $\sim 3$ meses após início da campanha nacional	Moderado; estudo observacional com possíveis vieses de seleção (controle por emergência, não realizado em controles e início recente do programa de nirsevimabe)
Mitchell <i>et al.</i> , 2022	Coorte	Registro canadense CARESS (Canadian RSV Evaluation Study of Palivizumab)	2005–2017	Não houve (estudo observacional)	32 centros no Canadá	Diversas regiões do Canadá	Qualquer criança recebendo pelo menos uma dose de PVZ; excluídos participantes de ensaios clínicos	$32,6 \pm 5$ semanas	$1.935,9 \pm 985,2$ g	Média $5,7 \pm 6,4$ meses	25003	337	Palivizumabe	Cinco doses por temporada, administradas mensalmente (intervalos 16–35 dias aceitáveis)	Hospitalização por doença respiratória (RIH) e hospitalização por VSR (RSVH)	Testes laboratoriais em crianças hospitalizadas (RT-PCR ou métodos padrão)	Mensal durante a temporada de VSR; até término da hospitalização	Baixo a moderado – grande amostra, multicêntrico, prospectivo, mas sem randomização nem cegamento, com potenciais vieses de seleção e confusão por decisão clínica individual sobre indicações de PVZ	
Krilov <i>et al.</i> , 2014	Coorte	MarketScan Medicaid Multi-State Database® (12 estados dos EUA).	2003 a 2009 (6 temporadas de RSV, de 1º de outubro a 30 de abril de cada ano).	Não aplicável (dados de claims, não houve intervenção ou aleatorização).	Multi-cêntrico (12 estados dos EUA).	12 estados geograficamente dispersos.	Bebês de alto risco ( $\leq 34$ semanas de idade gestacional ou presença de CLDP ou CHD); alta hospitalar antes de 1º de	Variável; grupos incluíam $\leq 33$ , 33–34, outros $> 34$ com CLDP/CHD) e desconhecida.	Variável, categorizado ( $< 500$ g, 500–999g, 1000–1499g, 1500–1999g, 2000–2499g, $\geq 2500$ g).	Média de 109,4 dias (totalmente prophylaxed) e 133,5 dias (parcialmente prophylaxed).	CLDP, CHD, outras comorbidades reportadas via códigos ICD-9-CM; inclusão de hospitalizações prévias e visitas	2828	83	Palivizumabe	Doses mensais de palivizumabe conforme a prescrição; fully prophylaxed: primeira dose até 30 de novembro e intervalos $\leq 35$	Hospitalização relacionada ao RSV durante a temporada.	Códigos ICD-9-CM específicos para RSV, bronquite e pneumonia viral.	Do nascimento até 30 de abril da primeira temporada ou até a primeira hospitalização relacionada ao RSV.	Moderado, principalmente por ser um estudo observacional com base em banco de dados administrativo, ausência de

---

outubro;  
elegibilidade  
contínua para  
Medicaid até 30  
de abril;  $\geq 1$  dose  
de palivizumabe  
entre agosto e o  
final da  
temporada.

ao pronto-socorro  
como covariáveis.

dias; partially  
prophylaxed;  
qualquer desvio  
desse esquema.

cegamento,  
possibilidade de  
confusão residual,  
e classificação de  
doses baseada em  
reivindicações de  
faturamento, mas  
com grande  
tamanho amostral  
e ajustes por  
propensity score.

---

**Fonte:** Elaborado pelos autores, 2025.

## Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.