

Eficácia do nirsevimabe na prevenção de infecções do trato respiratório inferior associadas ao vírus sincicial respiratório: uma revisão sistemática com meta-análise de ensaios clínicos randomizados

Efficacy of nirsevimab in preventing lower respiratory tract infections associated with respiratory syncytial virus: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials

Isadora Soares Bicalho Garcia¹, João Vítor Levindo Coelho Novaes¹, Nivia Brant Lemos¹, Bárbara Araújo Marques¹

Palavras-chave:

Infecções por vírus
respiratório sincicial,
Prevenção de doenças,
Bronquiolite.

Resumo

O vírus sincicial respiratório (VSR) representa um importante patógeno com expressivo impacto na saúde respiratória de crianças. Até 2023, o Palivizumabe era o único imunobiológico profilático disponível, restrito a subgrupos de alto risco. Recentemente, o Nirsevimabe surgiu como uma alternativa capaz de contemplar também a população pediátrica saudável. Nesta revisão sistemática, com meta-análise de três ensaios clínicos randomizados envolvendo 9.637 pacientes de diversas regiões do mundo, o Nirsevimabe foi associado a uma redução significativa no risco de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) por VSR em comparação ao placebo (RR: 0,26; IC95%: 0,15-0,45; $p < 0,00001$). Além disso, foi observado menor risco de hospitalização por VSR (RR: 0,23; IC95%: 0,12-0,45; $p < 0,0001$) e por qualquer causa (RR: 0,49; IC95%: 0,36-0,66; $p < 0,00001$). Na análise dos eventos adversos, não houve diferenças estatisticamente significativas entre Nirsevimabe e placebo. Esses resultados reforçam o potencial do Nirsevimabe como uma ferramenta eficaz e segura para a prevenção do VSR em lactentes. É essencial considerar aspectos como custo-efetividade, logística de implementação, equidade no acesso e monitoramento contínuo de segurança.

Keywords:

Respiratory syncytial
virus infections,
Disease prevention,
Bronchiolitis.

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) represents an important pathogen with a significant impact on children's respiratory health. Until 2023, Palivizumab was the only available prophylactic immunobiological, restricted to high-risk subgroups. Recently, Nirsevimab has emerged as an alternative capable of also encompassing the healthy pediatric population. In this systematic review with meta-analysis of three randomized clinical trials involving 9,637 patients from different regions of the world, Nirsevimab was associated with a significant reduction in the risk of RSV-related lower respiratory tract infection (LRTI) compared with placebo (RR: 0.26; 95%CI: 0.15-0.45; $p < 0.00001$). In addition, a lower risk of RSV-related hospitalization (RR: 0.23; 95%CI: 0.12-0.45; $p < 0.0001$) and all-cause hospitalization (RR: 0.49; 95%CI: 0.36-0.66; $p < 0.00001$) was observed. In the analysis of adverse events, no statistically significant differences were found between Nirsevimab and placebo. These results reinforce the potential of Nirsevimab as an effective and safe tool for the prevention of RSV in infants. It is essential to consider aspects such as cost-effectiveness, implementation logistics, equity of access, and continuous safety monitoring.

¹ Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Medicina - Belo Horizonte - Minas Gerais – Brasil.

Endereço para correspondência:

Isadora Soares Bicalho Garcia
Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais, Medicina - Belo Horizonte - Minas Gerais - Brasil. E-mail: isadorasbg@hotmail.com.

INTRODUÇÃO

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um patógeno sazonal associado a um expressivo impacto na saúde respiratória global, especialmente em populações pediátricas. Identificado inicialmente em 1956¹, o VSR pertence à família *Paramyxoviridae* e é responsável por quadros de infecção respiratória aguda que acometem predominantemente lactentes e crianças pequenas. As populações mais vulneráveis, que apresentam um maior risco de evolução grave, incluem lactentes, especialmente aqueles com menos de 6 meses, com maior risco nos primeiros 2 a 3 meses de vida^{2,3}; recém-nascidos prematuros e de baixo peso⁴; crianças expostas à fumaça do tabaco durante a gestação⁵; além de idosos e indivíduos com comorbidades^{6,7}. A infecção primária ocorre, em geral, no primeiro ano de vida, sendo a reinfeção comum ao longo da vida⁸.

Historicamente, o único imunobiológico profilático disponível até 2023 era o Palivizumabe, um anticorpo monoclonal indicado para subgrupos de alto risco, como prematuros e crianças com cardiopatias ou displasias pulmonares². Entretanto, seu uso é restrito por limitações econômicas e logísticas, além de apresentar impacto limitado na redução da carga populacional de hospitalizações associadas ao VSR⁹⁻¹¹. A maior parte das hospitalizações ocorre em lactentes previamente saudáveis, grupo para o qual a profilaxia com Palivizumabe não é indicada¹². O esquema de administração atualmente recomendado para o Palivizumabe é de 15 mg/kg por via intramuscular, administrado uma vez ao mês durante a sazonalidade do VSR, geralmente por até 5 doses consecutivas, iniciando-se antes do início da estação do VSR e continuando mensalmente enquanto durar o risco de exposição².

Recentemente, o Nirsevimabe, um anticorpo monoclonal recombinante de longa duração, foi desenvolvido como uma estratégia preventiva mais abrangente. Direcionado à proteína de fusão (F) do VSR, o Nirsevimabe permite a administração de dose única intramuscular com cobertura para toda a sazonalidade do vírus². Estudos iniciais demonstraram eficácia superior ao Palivizumabe, com perfil de segurança favorável¹¹. O Nirsevimabe foi aprovado pela *European Medicines Agency* em 2022 e pela *Food and Drug Administration* em 2023, com início de sua implementação no outono de 2023. No entanto, por se tratar de uma tecnologia recente, os dados disponíveis ainda são limitados quanto à sua consistência em diferentes populações e contextos clínicos controlados, tornando necessária uma análise mais aprofundada das evidências existentes¹¹.

Este artigo apresenta uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar ensaios clínicos que investigam a eficácia, segurança e relevância do Nirsevimabe como intervenção profilática de infecções do trato respiratório inferior associadas ao VSR, em comparação com placebo.

MÉTODOS

Os Itens de Relato Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA)¹³ foram utilizados para estruturar esta revisão sistemática, que foi registrada no PROSPERO (CRD42024576760). A pergunta de pesquisa foi definida como: “Qual é a eficácia clínica do Nirsevimabe, em comparação ao placebo, na prevenção de infecções do trato respiratório inferior causadas pelo VSR em lactentes saudáveis?”

A estratégia PECOS foi utilizada, consistindo dos seguintes componentes:

- P – Recém-nascidos e lactentes saudáveis, nascidos com 29 semanas de gestação ou mais, em sua primeira sazonalidade do VSR
- E – Nirsevimabe
- C – Placebo
- O – Incidência de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) causada pelo VSR, número de hospitalizações por ITRI, número de internações por doença respiratória de qualquer causa
- S – Estudos clínicos randomizados

A busca pelos estudos foi realizada nas bases PubMed, Embase, LILACS e Cochrane Library. Como descritores, foram utilizados os termos: “Nirsevimab”; “Nirsevimabe”; “MED18897”; “Respiratory Syncytial Virus”; “Respiratory Syncytial Virus Infection”; “Respiratory Syncytial Virus Infections”; “RSV”; “RSV Infection”; “RSV Infections”; “Human Respiratory Syncytial Virus”; “HRSV”; “Lower Respiratory Tract Infections”; “Lower Respiratory Tract Infection”; “Respiratory Tract Infection”; “Bronchiolitis, Viral”; “Bronchiolitis”; “Infants”; “Term Infants”; “Premature Infant”; “Preterm Infants”. As estratégias de busca estão apresentadas no apêndice suplementar (apêndice A). Além disso, a estratégia de busca incluiu ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov e revisão manual das referências de todos os estudos incluídos, bem como revisões sistemáticas e meta-análises anteriores, para identificar quaisquer estudos adicionais relevantes.

Os estudos incluídos foram verificados por dois avaliadores independentes e atenderam aos seguintes critérios: terem sido publicados até fevereiro de 2025; estarem disponíveis em qualquer idioma; serem estudos clínicos randomizados.

Para a seleção das publicações, os títulos e os resumos foram inicialmente avaliados para confirmar se abordavam a pergunta de pesquisa e se atendiam aos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Quando necessário, os estudos foram lidos na íntegra.

Como critérios de exclusão, foram removidos os estudos nos quais a população de recém-nascidos e lactentes não foi avaliada. Estudos que não apresentaram dados necessários para extração e análise, ou estudos duplicados, também foram excluídos.

Para a extração dos dados, foi realizada uma análise completa dos estudos pré-selecionados por dois pesquisadores independentes. As discrepâncias foram resolvidas por um terceiro autor. A extração foi compilada conforme o PRISMA, para posterior análise e avaliação qualitativa dos estudos.

A avaliação da qualidade dos ensaios clínicos randomizados (ECRs) foi realizada utilizando a “*Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials*” (RoB 2), projetada para avaliar o risco de viés nesses ensaios¹⁴. Dois investigadores avaliaram de forma independente o risco de viés nos estudos selecionados de acordo com o RoB 2. A certeza geral do corpo de evidências será avaliada por meio da abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), levando em consideração o risco geral de viés, inconsistência do estudo, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação para avaliar a certeza do corpo de evidências¹⁵.

Para a meta-análise, os efeitos do tratamento foram apresentados como razão de risco (RR), já que todos os desfechos analisados eram de natureza binária. As RRs combinadas foram estimadas por meio de modelos de efeitos aleatórios, utilizando o estimador de DerSimonian e Laird e o método de Mantel-Haenszel, considerando a expectativa de heterogeneidade clínica entre os estudos. Para desfechos contínuos, empregaram-se diferenças médias. A variabilidade entre os resultados dos estudos foi avaliada por meio do teste Q de Cochran e da estatística

I^2 . Intervalos de predição não foram aplicados devido à quantidade limitada de estudos em cada meta-análise. A heterogeneidade foi avaliada pelo valor de p do teste Q de Cochran e pelo valor de I^2 , interpretado da seguinte forma: $I^2 = 0\%$ indica ausência de heterogeneidade; I^2 entre 0% e 25%, baixa heterogeneidade; entre 25% e 50%, heterogeneidade moderada; entre 50% e 75%, heterogeneidade substancial; e acima de 75%, heterogeneidade alta. Um valor de p inferior a 0,10 no teste Q foi considerado indicativo de heterogeneidade estatisticamente significativa. Em situações com baixa ou alta heterogeneidade, optou-se pelo modelo de efeitos aleatórios de DerSimonian e Laird. As análises estatísticas foram realizadas com o *software Review Manager* versão 5.4.1, adotando-se um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

A busca inicial nas bases de dados resultou em 496 estudos: 281 na Embase, 103 na LILACS, 88 na PubMed e 24 na Cochrane Library. Dos 496 estudos, 7 foram pré-selecionados e considerados elegíveis para leitura completa. De acordo com a pergunta PECOS, 3 artigos foram incluídos nesta revisão sistemática por terem sido considerados elegíveis para extração e análise, conforme apresentado no fluxograma da Figura 1.

Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, a análise primária identificou 3 estudos envolvendo 9637 pacientes:

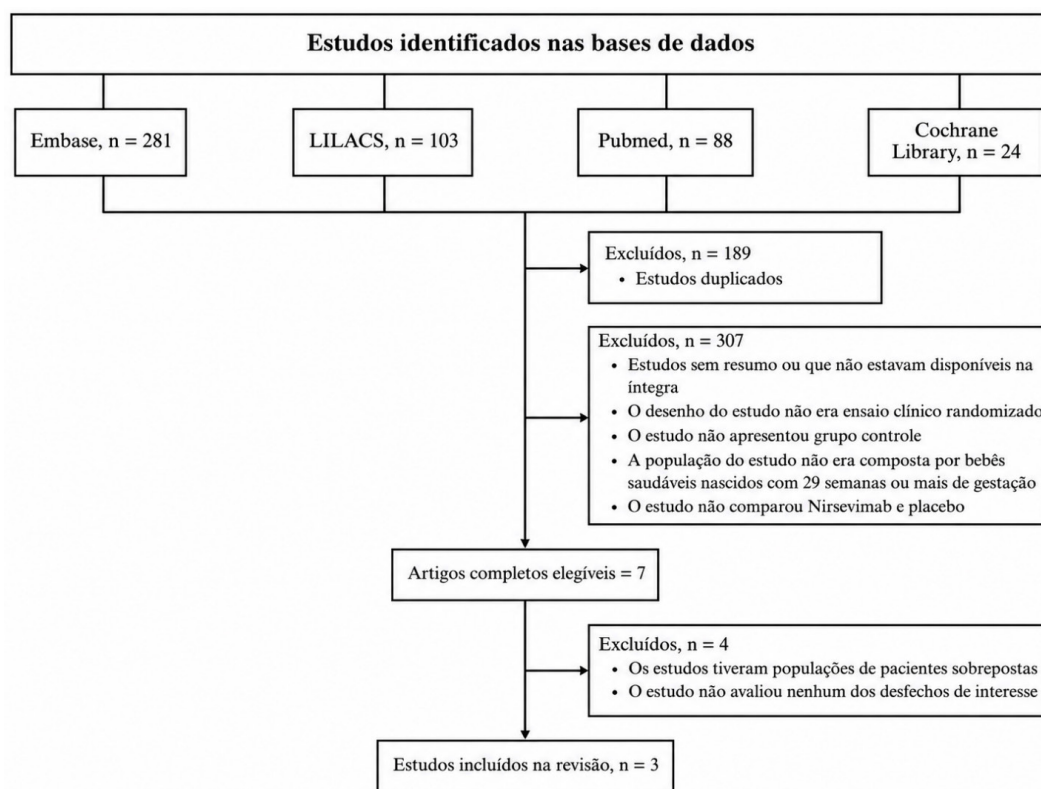


Figura 1. Fluxograma da Revisão Sistemática.

Domachowske et al. (2018)¹⁶; Hammitt et al. (2022)¹⁷; e Drysdale et al. (2023)¹⁸. Entre esses, 5.102 (52.9%) foram submetidos à intervenção Nirsevimabe, e 4.535 (47.1%) foram submetidos a placebo ou não passaram por intervenção, compondo o grupo

controle. Todos os estudos incluídos adotaram um delineamento randomizado. A média de idade dos participantes variou de 2,60 a 6,95 meses. As características basais dos estudos incluídos estão resumidas na tabela 1.

Tabela 1. Características basais dos estudos incluídos.

Autor e ano		Domachowske et al. (2018)	Hammitt et al. (2022)	Drysdale et al. (2023)
Tipo de estudo		ECR Fase Ib/Ila (NCT02290340)	ECR Fase III (NCT03979313)	ECR Fase IIb (NCT05437510)
Tempo de acompanhamento		361 dias	361 dias	Em andamento
Intervenção		Nirsevimabe (10, 25, 50 mg) Intramuscular, dose única	Menos de 5 kg de peso: Nirsevimabe 50 mg 5 kg ou mais de peso: Nirsevimabe 100 mg Intramuscular, dose única	Menos de 5 kg de peso: Nirsevimabe 50 mg 5 kg ou mais de peso: Nirsevimabe 100 mg Intramuscular, dose única
Número de pacientes, N (%)	Nirsevimabe	10 mg: 8 (8.9) 25 mg: 31 (34.8) 50 mg: 32 (35.9) Total Nirsevimabe: 71 (79.8)	994 (66.71)	4037 (50.1)
	Placebo	18 (20.2)	496 (33.3)	4021 (49.9)
Sexo feminino, N (%)	Nirsevimabe	10 mg: 4 (7.5) 25 mg: 19 (35.8) 50 mg: 19 (35.8) Total Nirsevimabe: 42 (59.2)	464 (46.8)	1950 (48.3)
	Placebo	11 (61.1)	257 (51.8)	1913 (47.6)
Sexo masculino, N (%)	Nirsevimabe	10 mg: 4 (11.1) 25 mg: 12 (33.3) 50 mg: 13 (36.1) Total Nirsevimabe: 29 (40.8)	530 (53.2)	2087 (51.7)
	Placebo	7 (38.9)	239 (48.2)	2108 (52.4)
Idade (meses), média ± desvio-padrão	Nirsevimabe	10 mg: 4.18 ± 2.05 25 mg: 6.65 ± 2.69 50 mg: 6.94 ± 2.49 Total Nirsevimabe: 6.50 ± 2.64	2.60	4.53 ± 3.34
	Placebo	6.95 ± 2.63		4.48 ± 3.30
Grupo de idade (meses), N (%)	Nirsevimabe	Não aplicável	3 meses ou menos: 577 (58.0) Entre 3 e 6 meses: 317 (31.9) Mais de 6 meses: 100 (10.1)	3 meses ou menos: 1962 (48.6) Entre 3 e 6 meses: 959 (23.8) Mais de 6 meses: 1116 (27.6)
	Placebo	Não aplicável	3 meses ou menos: 285 (57.5) Entre 3 e 6 meses: 162 (32.7) Mais de 6 meses: 49 (9.9)	3 meses ou menos: 1954 (48.6) Entre 3 e 6 meses: 953 (23.7) Mais de 6 meses: 1114 (27.7)
Idade gestacional ao nascimento (semanas), média ± desvio-padrão	Nirsevimabe	10 mg: 33.1 ± 0.8 25 mg: 33.0 ± 0.8 50 mg: 33.2 ± 0.8 Total: 33.1 ± 0.8	Não aplicável	38.84 ± 2.28
	Placebo	33.1 ± 0.6	Não aplicável	38.93 ± 5.35
Grupo de idade gestacional (semanas), N (%)	Nirsevimabe	Não aplicável	Entre 35 e 37 semanas: 132 (13.3) 37 semanas ou mais: 861 (86.7)	Menos de 37 semanas: 567 (14.0) 37 semanas ou mais: 3434 (85.1) Sem dados: 36 (0.9)
	Placebo	Não aplicável	Entre 35 e 37 semanas: 76 (15.4) 37 semanas ou mais: 419 (84.6)	Menos de 37 semanas: 541 (13.5) 37 semanas ou mais: 3434 (85.4) Sem dados: 46 (1.1)
Média de peso (kg)	Nirsevimabe	10 mg: 5.75 ± 2.39 25 mg: 6.80 ± 2.17 50 mg: 7.07 ± 1.44 Total: 6.82 ± 1.90	Não aplicável	
	Placebo	7.31 ± 1.84	Não aplicável	
Grupo de acordo com o peso, N (%)	Nirsevimabe	Não aplicável	Menos de 5 kg: 403 (40.6) 5 kg ou mais: 589 (59.4)	Menos de 5 kg: 1537 (38.1) 5 kg ou mais: 2500 (61.9)
	Placebo	Não aplicável	Menos de 5 kg: 192 (38.7) 5 kg ou mais: 304 (61.3)	Menos de 5 kg: 1524 (37.9) 5 kg ou mais: 2497 (62.1)

Todos os três ensaios foram multicêntricos e envolveram países desenvolvidos e em desenvolvimento. Os estudos foram conduzidos em uma variedade de localidades, incluindo Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Canadá, República Tcheca, Estônia, Finlândia, França, Israel, Hungria, Itália, Letônia, Lituânia, Polônia, Espanha, Suécia, Turquia, Reino Unido, Federação Russa, Estados Unidos, Argentina, Austrália, Brasil, Chile, Nova Zelândia, África do Sul, Japão e Coreia do Sul, refletindo uma diversidade geográfica e epidemiológica ampla.

O período de realização dos estudos variou entre os anos de 2016 e 2022. O tempo de seguimento variou de 360 a 510 dias, com foco nos primeiros meses após a administração da dose única de Nirsevimabe. A população incluída nos estudos foi de bebês saudáveis que nasceram com uma idade gestacional de 29 semanas ou mais, entrando em sua primeira temporada de VSR. Os participantes em potencial foram excluídos se atendessem aos critérios para receber Palivizumabe, uma vez que a intenção era recrutar uma ampla gama de bebês que não eram elegíveis para profilaxia do VSR com Palivizumabe. A população dos estudos variou de uma amostra de 89 participantes à maior amostra de 8.058 bebês, no estudo HARMONIE¹⁸.

As doses do tratamento variaram entre os estudos. Enquanto MELODY¹⁷ e HARMONIE¹⁸ mantiveram o esquema terapêutico de Nirsevimabe 50 mg para bebês com peso menor

que 5 quilos e Nirsevimabe 100 mg em bebês com peso de 5 quilos ou mais, Domachowske et al. (2018)¹⁶ randomizaram os participantes em 4:1 para receberem Nirsevimabe 10, 25 ou 50 mg, independentemente do peso. O esquema foi de uma dose única intramuscular, comparado com placebo, em todos os estudos.

A avaliação da qualidade de cada ECR está detalhada no apêndice suplementar (apêndice B). Os ensaios clínicos incluídos nesta revisão possuem desenho de ensaio clínico randomizado e duplo-cego. Os grupos foram bem balanceados nas características basais. Os dados estavam disponíveis para quase todos os participantes, sem perdas significativas. Embora o estudo de 2018 avalie múltiplos desfechos dentro do mesmo domínio, ele não apresenta de forma explícita um plano de análise pré-especificado. Essa característica é comum em estudos de fase inicial, voltados principalmente para segurança e farmacocinética, mas pode dificultar a avaliação do risco de viés se o plano foi concluído antes do acesso aos dados desmascarados. Os estudos de Hammitt et al. (2022)¹⁷ e Drysdale et al. (2023)¹⁸ seguiram planos pré-especificados.

Os principais desfechos avaliados pelos estudos foram ITRI por VSR, hospitalização por ITRI por VSR, ITRI por qualquer causa, hospitalização por ITRI por qualquer causa e eventos adversos, estão sintetizados na Tabela 2.

Tabela 2. Resumo dos resultados relacionados aos desfechos principais.

Autor e ano		Domachowske et al. (2018) ¹⁶	Hammitt et al. (2022) ¹⁷	Drysdale et al. (2023) ¹⁸
Infecção do trato respiratório inferior por VSR, N (%)	Nirsevimabe	2 (2.8)	12 (1.2)	5 (0.1)**
	Placebo	0	25 (5)	19 (0.5)**
Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR, N (%)	Nirsevimabe	0	6 (0.6)	11 (0.3)
	Placebo	0	8 (1.6)	60 (1.5)
Infecção do trato respiratório inferior por qualquer causa, N (%)	Nirsevimabe	10 (14.1)	60 (8.7)*	-
	Placebo	1 (5.6)	33 (9.6)*	-
Hospitalização por infecção do trato respiratório inferior por qualquer causa, N (%)	Nirsevimabe	3 (4.2)	16 (2.3)*	45 (1.1)
	Placebo	0	14 (4.1)*	98 (2.4)
Efeitos adversos de interesse especial (reação de hipersensibilidade), N (%)	Nirsevimabe	0	1 (0.1)	3 (0.1)
	Placebo	0	0	1
Qualquer evento adverso, N (%)	Nirsevimabe	Qualquer EA: 66 (93)	Qualquer EA: 863 (87.4)	Qualquer EA: 1479 (36,8)
		EA relacionados ao tratamento: 5 (7)	EA relacionados ao tratamento: 10 (1)	EA associados ao tratamento: 86 (2.1)
		EA graves: 3 (4.2)	EA graves: 67 (6.8)	EA graves: 89 (2,2)
		Óbitos: 0	Óbitos: 3 (0.3)	Óbitos: 0
	Placebo	Qualquer EA: 17 (94.4)	Qualquer EA: 426 (86.8)	Qualquer EA: 1326 (33)
		EA relacionados ao tratamento: 0	EA relacionados ao tratamento: 7 (1.4)	EA associados ao tratamento: 0
		EA graves: 0	EA graves: 36 (7.3)	EA grave: 67 (1.7)
		Óbitos: 0	Óbitos: 0	Óbitos: 0

Legenda: *Dados de um subgrupo geográfico (hemisfério norte), com seguimento de 150 dias.

**Os resultados dizem respeito à infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR muito grave, definida como hospitalização por infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR com saturação de oxigênio <90%.

Na análise dos três estudos, o uso de Nirsevimabe foi associado a uma redução significativa no risco de ITRI por VSR em comparação ao placebo (RR = 0,26; IC 95%: 0,15–0,45; $p < 0,00001$). Além disso, o Nirsevimabe foi associado a uma redução significativa no risco de hospitalização por VSR (RR 0,23; IC 95% 0,12–0,45, $p < 0,0001$), e por qualquer causa (RR 0,49; IC 95% 0,36–0,66; $p < 0,00001$).

A avaliação da segurança do tratamento se deu pela análise de eventos adversos (EAs). Os principais EAs avaliados pelos estudos foram: EAs associados ao tratamento, EAs graves, EAs de interesse especial (reações de hipersensibilidade, doença do imunocomplexo e trombocitopenia) e morte. A ocorrência de qualquer EA foi comum tanto no grupo Nirsevimabe quanto no grupo placebo. No estudo de Domachowske et al. (2018)¹⁶, 93% dos participantes no grupo Nirsevimabe apresentaram algum EA, sendo cinco (7%) eventos relacionados ao tratamento e três considerados graves (4,2%), sem registros de óbitos. No grupo placebo, 94,4% apresentaram EAs, com nenhum relacionado ao tratamento, eventos graves ou óbitos. No estudo MELODY¹⁷, a incidência de EAs foi de 87,4% com Nirsevimabe e 86,8% com placebo, com proporções semelhantes de eventos graves (6,8% no grupo intervenção e 7,3% no grupo controle). Três óbitos foram relatados no grupo Nirsevimabe. Já no estudo HARMONIE¹⁸, 36,8% dos participantes que receberam Nirsevimabe apresentaram EAs (2,1% relacionados ao tratamento e 2,2% graves), comparado a 33% no grupo placebo (sem eventos relacionados ao tratamento e 1,7% graves). Os EAs graves relatados foram: convulsões febris, hospitalização ou prolongamento da hospitalização, incapacidade persistente ou clinicamente significativa, hematomas faciais e óbito.

Na análise dos EAs, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos Nirsevimabe e placebo. Para os EAs de interesse especial, a razão de risco (RR) foi de 2,38 (IC 95%: 0,38–15,09; $p = 0,36$), indicando ausência de associação significativa com o uso do Nirsevimabe. Da mesma forma, para a ocorrência de qualquer evento adverso, a RR foi de 1,04 (IC 95%: 0,94–1,15; $p = 0,47$), sem significância estatística, embora com heterogeneidade substancial entre os estudos ($I^2 = 86\%$). Em relação aos eventos adversos relacionados ao tratamento, a RR foi de 6,61 (IC 95%: 0,05–952,56; $p = 0,46$), com ampla imprecisão e alta heterogeneidade ($I^2 = 94\%$), o que limita a interpretação dos resultados.

Não foram calculados intervalos de predição nesta meta-análise. Embora esses intervalos forneçam uma estimativa da possível variação dos efeitos em estudos futuros, optou-se por não os incluir devido ao número limitado de estudos, o que poderia comprometer a robustez dessas estimativas.

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática e meta-análise, que incluiu três estudos envolvendo um total de 9.637 lactentes, o

Nirsevimabe, um anticorpo monoclonal de longa ação, demonstrou eficácia significativa na redução das infecções respiratórias inferiores causadas pelo VSR, bem como das hospitalizações associadas, quando comparado ao placebo. Além disso, apresentou um perfil de segurança semelhante, reforçando seu potencial como uma alternativa promissora para a profilaxia do VSR em lactentes saudáveis, especialmente aqueles que atualmente não são elegíveis para o uso do Palivizumabe.

Esses achados corroboram e ampliam as evidências prévias sobre o Nirsevimabe. Em outubro de 2023, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) aprovou seu uso para prevenção da infecção do trato respiratório inferior pelo VSR em lactentes durante sua primeira temporada de exposição, assim como em crianças de até 2 anos com maior vulnerabilidade, como aquelas com cardiopatias congênitas, displasia pulmonar, síndrome de Down, imunossupressão ou fibrose cística na segunda sazonalidade de exposição¹⁹. Alinhadas a essa decisão, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) também recomendam o uso do Nirsevimabe em dose única para todos os recém-nascidos e lactentes com menos de 1 ano de idade, nascidos ou entrando na temporada de maior circulação do VSR. Adicionalmente, ambas as sociedades recomendam a profilaxia até a segunda temporada para crianças com doenças crônicas ou imunocomprometidas²⁰.

No contexto da saúde suplementar, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) aprovou a inclusão do Nirsevimabe no Rol de Procedimentos a partir de fevereiro de 2025, com indicação para prematuros com idade gestacional inferior a 37 semanas e idade menor que 1 ano, além de crianças com até 2 anos com diagnóstico de displasia broncopulmonar ou cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica. O Palivizumabe, por sua vez, permanece indicado apenas para prematuros com menos de 29 ou 32 semanas, a depender da regulamentação estadual. No entanto, parte das crianças vulneráveis ainda permanece desassistida, uma vez que nem todos os grupos de risco preconizados pela SBP e SBIIm foram contemplados pelas políticas públicas e privadas atuais.

A abrangência geográfica dos estudos incluídos nesta meta-análise reforça o objetivo de avaliar a eficácia do Nirsevimabe em diferentes contextos epidemiológicos e sazonais. Essa abordagem é particularmente relevante considerando a diversidade da sazonalidade do VSR entre os hemisférios, o que pode influenciar diretamente a eficácia e a logística da aplicação da dose única. Em países tropicais, como o Brasil, onde a sazonalidade pode ser menos definida, compreender essas variações torna-se fundamental para a implementação de estratégias eficazes de imunização.

Um ponto crucial na discussão desta revisão refere-se à população denominada “lactentes saudáveis”. Observou-se variação significativa entre os ensaios quanto aos critérios adotados para essa definição no contexto da profilaxia do VSR. No estudo de Domachowske et al. (2018)¹⁶, foram incluídos

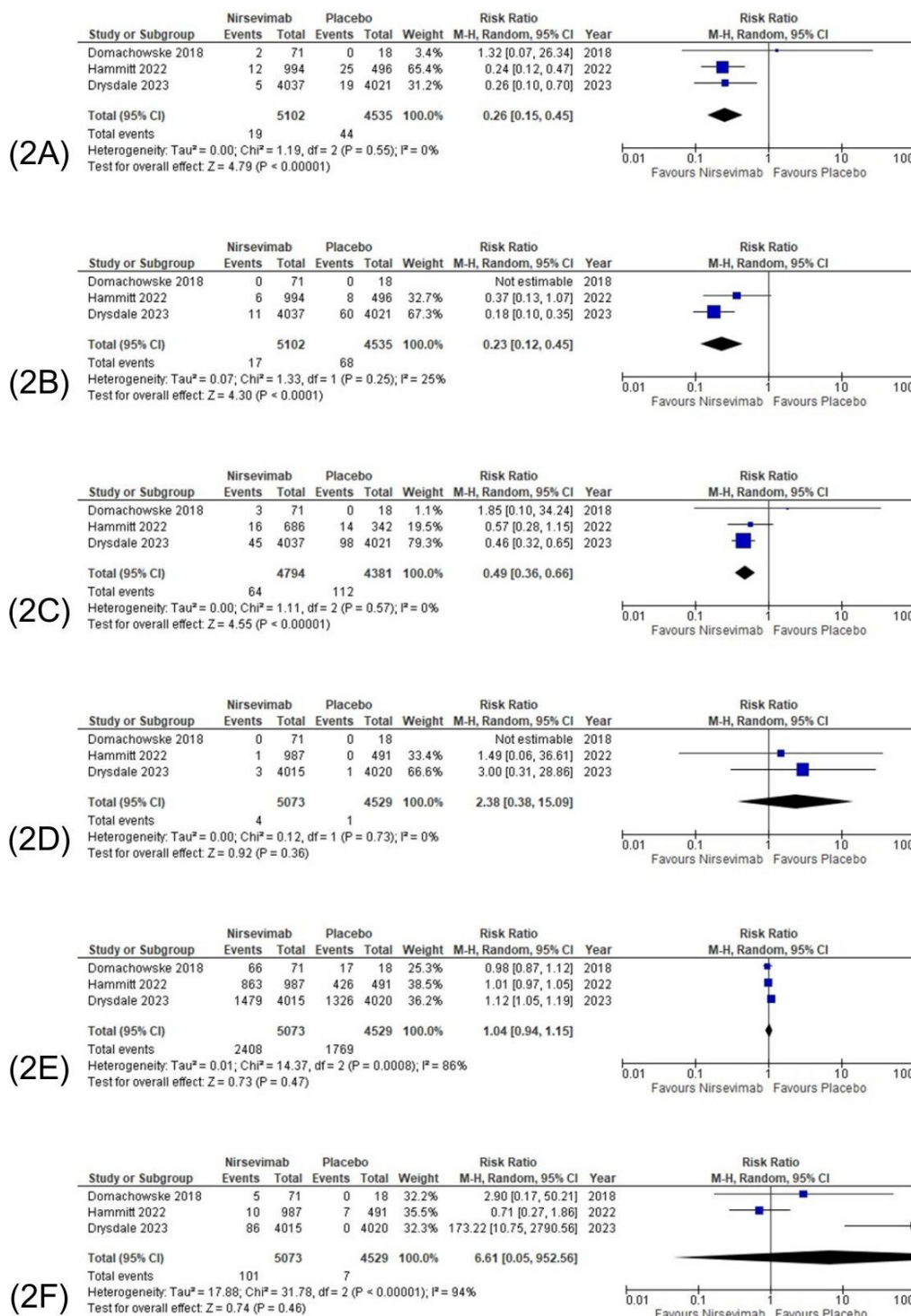


Figura 2. A: Meta-análise. O Nirsevimabe reduziu significativamente o risco de infecção por VSR em 74% (RR=0,26; IC 95%: 0,15-0,45); **B:** O Nirsevimabe reduziu significativamente o risco de hospitalização por VSR em 77% (RR=0,23; IC 95%: 0,12-0,45); **C:** O Nirsevimabe reduziu significativamente o risco de hospitalização por qualquer causa em 51% (RR=0,49; IC 95%: 0,36-0,66); **D:** Não houve aumento significativo no risco de eventos adversos de interesse especial com o uso de Nirsevimabe (RR=2,38; IC 95%: 0,38-15,09; $p=0,36$; $I^2=0\%$); **E:** O uso de Nirsevimabe não resultou em aumento significativo de qualquer evento adverso (RR=1,04; IC 95%: 0,94-1,15; $p=0,47$; $I^2=86\%$); **F:** Não foi observada diferença significativa entre Nirsevimabe e placebo quanto aos eventos adversos relacionados ao tratamento, mas a análise mostrou alta heterogeneidade e ampla imprecisão (RR=6,61; IC 95%: 0,05-952,56; $p=0,46$; $I^2=94\%$).

lactentes prematuros moderados, com idade gestacional entre 32 semanas e 0 dias a 34 semanas e 6 dias, sem comorbidades relevantes (tais como doença aguda no momento da randomização ou doença aguda recente, cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa e displasia broncopulmonar), excluindo também aqueles elegíveis para profilaxia com Palivizumabe. Já Hammitt e colaboradores (2022)¹⁷ ampliaram o escopo para incluir lactentes nascidos a partir de 35 semanas de gestação, com até 12 meses de idade, excluindo somente aqueles com indicação clínica para Palivizumabe, febre ou infecção prévia por VSR. Por fim, Drysdale e colaboradores (2023)¹⁸ incluíram uma população ainda mais heterogênea, com lactentes nascidos a partir de 29 semanas de gestação, desde que não elegíveis para profilaxia com Palivizumabe. Essa heterogeneidade evidencia que o termo “lactentes saudáveis” é amplo e de aplicação variável, carecendo de uma definição padronizada, o que constitui uma limitação importante para a comparabilidade entre os estudos. Além disso, a prematuridade, variável entre os estudos, por si só configura um fator de risco para diversas condições clínicas, podendo influenciar a generalização dos resultados. Ressalta-se também que todos os estudos incluíram apenas bebês em sua primeira temporada de exposição ao VSR, um critério que uniformiza ao menos este aspecto populacional. Portanto, ao interpretar os achados sobre eficácia e segurança do Nirsevimabe, é fundamental considerar essas diferenças populacionais e suas potenciais implicações na extrapolação dos resultados para diferentes subgrupos de lactentes classificados como “saudáveis”.

Outras limitações metodológicas relevantes incluem o número reduzido de estudos disponíveis, o que reduz o poder estatístico da meta-análise, impossibilita a realização de análises robustas de viés de publicação e inviabiliza análises de subgrupos. Também se observa a ausência de dados de seguimento em longo prazo, não sendo possível avaliar com precisão o impacto do Nirsevimabe em desfechos como reinfecções, readmissões hospitalares ou exposição ao VSR em temporadas subsequentes. Além disso, embora os eventos adversos relatados tenham sido semelhantes ao placebo, o número relativamente pequeno de participantes dificulta a detecção de eventos raros. Reações adversas comuns, como exantemas ou sintomas respiratórios leves, foram pouco exploradas nos estudos, reforçando a necessidade de vigilância ativa na fase pós-comercialização.

Em relação à análise de custo-efetividade, apesar das vantagens operacionais do Nirsevimabe, como administração em dose única e maior abrangência populacional, os dados sobre custo-efetividade ainda são limitados em países de baixa e média renda. Em países como os Estados Unidos e a Itália, o medicamento já demonstrou ser custo-efetivo^{21,22}. No entanto, no Brasil, onde a carga de hospitalizações por VSR é significativa e os recursos do sistema público são limitados, sua incorporação no Sistema Único de Saúde requer análises econômicas específicas de dados de efetividade em mundo

real para fundamentar decisões políticas sustentáveis e equitativas.

Diante do exposto, embora os resultados desta revisão sistemática e meta-análise reforcem o potencial do Nirsevimabe como uma ferramenta eficaz e segura para a prevenção do VSR em lactentes, sua adoção em larga escala exige cautela e planejamento. É essencial considerar aspectos como custo-efetividade, logística de implementação, equidade no acesso e monitoramento contínuo de segurança. Além disso, novas pesquisas devem focar na avaliação da efetividade em condições reais, especialmente em contextos de maior vulnerabilidade social e econômica, e em subgrupos que ainda não são contemplados pelas diretrizes atuais, como crianças com comorbidades leves entre 1 e 2 anos. A padronização da definição de “lactente saudável” e a inclusão de desfechos de longo prazo também se mostram prioridades para estudos futuros, a fim de fortalecer a comparabilidade entre evidências e subsidiar, de forma mais precisa, a formulação de políticas públicas voltadas à prevenção do VSR.

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

Financiamento: Os autores declaram que não receberam financiamento específico para a realização deste estudo.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Número CAAE de aprovação no Comitê de Ética: Não se aplica.

REFERÊNCIAS

1. Blount RE Jr, Morris JA, Savage RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1956;92(3):544-9. DOI: <https://doi.org/10.3181/00379727-92-22538>.
2. Caserta MT, O’Leary ST, Munoz FM, Ralston SL, Committee on Infectious Diseases. Palivizumab prophylaxis in infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2023;152(1):e2023061803. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2023-061803>.
3. Behrooz L, Balekian DS, Faridi MK, Espinola JA, Townley LP, Camargo CA Jr. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and risk of severe bronchiolitis during infancy. *Respir Med*. 2018;140:21-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.05.013>.
4. Wang Y, Xiang Y, Jin R, Li B, Feng X, Han Q, et al. Risk factors for severe lower respiratory tract infection among children under 5 years of age hospitalized with respiratory syncytial virus. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2025;44(9):2239-51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-025-05191-9>.
5. Lanari M, Vandini S, Adorni F, Prinelli F, Di Santo S, Silvestri M, et al. Prenatal tobacco smoke exposure increases hospitalizations for bronchiolitis in infants. *Respir Res*. 2015;16:152. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0312-5>.
6. Moreno C, Bardach A, Palermo MC, Sandoval MM, Baumeister E, Ruvinsky S, et al. Economic burden of respiratory syncytial virus disease in Latin America: a systematic review. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2381298. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2381298>.

7. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N Engl J Med.* 2023;388(7):595-608. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209604>.
8. Committee on Infectious Diseases. Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2009;124(6):1694-701. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2345>.
9. American Academy of Pediatrics. Respiratory syncytial virus. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, editors. *Red Book: 2021-2024 report of the Committee on Infectious Diseases.* 32nd ed. Itasca (IL): American Academy of Pediatrics; 2021. p. 628-636. DOI: <https://doi.org/10.1542/9781610025225-part03-ch114>.
10. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, Roper LE, Brooks O, Sánchez PJ, et al. 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 Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(34):920-5. DOI: <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7234a4>.
11. Assad Z, Romain AS, Aupiais C, Shum M, Schrimpf C, Lorrot M, et al. Nirsevimab and hospitalization for RSV bronchiolitis. *N Engl J Med.* 2024;391(2):144-54. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314885>.
12. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013;132(2):e341-8. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0303>.
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
14. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008;336(7650):924-6. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>.
16. Domachowski JB, Khan AA, Esser MT, Jensen K, Takas T, Villafana T, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of MEDI8897, an extended half-life single-dose respiratory syncytial virus prefusion F-targeting monoclonal antibody administered as a single dose to healthy preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2018;37(9):886-92. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001916>.
17. Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-46. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110275>.
18. 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(26):2425-35. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309189>.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Beyfortus® (nirsevimabe): novo registro. Brasília: Anvisa. [Acesso em 2025 Set 3]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/beyfortus-r-nirsevimabe-novo-registro>.
20. Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Imunizações. Imunização passiva com nirsevimabe para prevenção da doença pelo vírus sincicial respiratório em crianças: nota técnica conjunta. SBP; SBIm; 2024 Jan 18; [acesso em 2025 Jul 15]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/24371d-PosicionConjto_-Imuniz_passiva_Nirsevimabe_prevencao_doenca_pelo_VSR_em_Crc__1_.pdf.
21. Hutton DW, Prosser LA, Rose AM, Mercon K, Ortega-Sanchez IR, Leidner AJ, et al. Cost-effectiveness of nirsevimab for respiratory syncytial virus in infants and young children. *Pediatrics.* 2024;154(6):e2024066461. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2024-066461>.
22. Bini C, Marcellusi A, Cazzato D, Muzii B, Soudani S, Bozzola E, et al. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus among Italian infants. *Clin Drug Investig.* 2025;45(6):347-61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40261-025-01437-8>.

APÊNDICE SUPLEMENTAR

Apêndice A. Estratégia de busca nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Artigos selecionados
Embase	('nirsevimab'/exp OR 'nirsevimab' OR 'nirsevimabe' OR 'medi8897'/exp OR 'medi8897') AND ('respiratory syncytial virus'/exp OR 'respiratory syncytial virus' OR 'respiratory syncytial virus infection'/exp OR 'respiratory syncytial virus infection' OR 'respiratory syncytial virus infections'/exp OR 'respiratory syncytial virus infections' OR 'rsv' OR 'rsv infection'/exp OR 'rsv infection' OR 'rsv infections'/exp OR 'rsv infections' OR 'human respiratory syncytial virus'/exp OR 'human respiratory syncytial virus' OR 'hrsv') AND ('lower respiratory tract infections' OR 'lower respiratory tract infection'/exp OR 'lower respiratory tract infection' OR 'respiratory tract infection'/exp OR 'respiratory tract infection' OR 'bronchiolitis, viral'/exp OR 'bronchiolitis, viral' OR 'bronchiolitis'/exp OR 'bronchiolitis') AND ('infants'/exp OR 'infants' OR 'term infants' OR 'premature infant'/exp OR 'premature infant' OR 'preterm infants'/exp OR 'preterm infants')	281
LILACS	("Nirsevimab" OR "Nirsevimabe" OR "MEDI8897") AND ("Respiratory Syncytial Virus" OR "Respiratory Syncytial Virus Infection" OR "Respiratory Syncytial Virus Infections" OR "RSV" OR "RSV Infection" OR "RSV Infections" OR "Human Respiratory Syncytial Virus" OR "HRSV") AND ("lower respiratory tract infections" OR "lower respiratory tract infection" OR "respiratory tract infection" OR "bronchiolitis, viral" OR "bronchiolitis") AND ("infants" OR "term infants" OR "premature infant" OR "preterm Infants") AND instance:"regional"	103
PubMed	("Nirsevimab" OR "Nirsevimabe" OR "MEDI8897") AND ("Respiratory Syncytial Virus" OR "Respiratory Syncytial Virus Infection" OR "Respiratory Syncytial Virus Infections" OR "RSV" OR "RSV Infection" OR "RSV Infections" OR "Human Respiratory Syncytial Virus" OR "HRSV") AND ("lower respiratory tract infections" OR "lower respiratory tract infection" OR "respiratory tract infection" OR "bronchiolitis, viral" OR "bronchiolitis") AND ("infants" OR "term infants" OR "premature infant" OR "preterm Infants")	88
Cochrane Library	("Nirsevimab" OR "Nirsevimabe" OR "MEDI8897") AND ("Respiratory Syncytial Virus" OR "Respiratory Syncytial Virus Infection" OR "Respiratory Syncytial Virus Infections" OR "RSV" OR "RSV Infection" OR "RSV Infections" OR "Human Respiratory Syncytial Virus" OR "HRSV") AND ("lower respiratory tract infections" OR "lower respiratory tract infection" OR "respiratory tract infection" OR "bronchiolitis, viral" OR "bronchiolitis") AND ("infants" OR "term infants" OR "premature infant" OR "preterm infants")	24

Apêndice B. Análise do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos.

Estudo	Viés do processo de randomização	Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	Viés devido à ausência de dados de desfechos	Viés na mensuração dos desfechos	Viés na seleção dos resultados relatados	Risco geral de viés
Domachowske et al. (2018) ¹⁶	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Algumas preocupações	Algumas preocupações
Hammitt et al. (2022) ¹⁷	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Drysdale et al. (2023) ¹⁸	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo