

DOCUMENTO PRINCIPAL
EVIDÊNCIAS CLÍNICAS E ECONÔMICAS NA PERSPECTIVA DO SISTEMA
ÚNICO DE SAÚDE

**Vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante)
(Abrysvo®) para a prevenção da doença do trato respiratório
inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada
pelo vírus sincicial respiratório em bebês por imunização ativa
em gestantes**

Em suporte ao formulário do pedido de incorporação da vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) (Abrysvo®) para a prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório em bebês por imunização ativa em gestantes, submetido pela Pfizer Brasil Ltda, ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde para apreciação do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde no Sistema Único de Saúde.

São Paulo
Julho de 2024

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO.....	6
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	10
LISTA DE QUADROS.....	11
LISTA DE FIGURAS.....	15
1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA	18
1.1 Introdução.....	18
1.2 Epidemiologia.....	20
1.2.1 Dados internacionais e nacionais obtidos da literatura	20
1.2.2 Dados disseminados pelo DATASUS.....	22
1.3 Diagnóstico.....	25
1.4 Estratégias para a prevenção da infecção pelo VSR.....	26
1.5 Necessidades médicas não atendidas.....	27
2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA	29
2.1 Proposta de incorporação	29
2.2 Identificação da vacina.....	29
2.3 Indicação terapêutica.....	29
2.4 Posologia	30
2.5 Características farmacológicas.....	30
2.5.1 Propriedades farmacodinâmicas.....	30
3 EVIDÊNCIA CLÍNICA	31
3.1 Diretrizes e <i>checklist</i>	31
3.2 Objetivo	31
3.3 Método.....	31
3.3.1 Pergunta de pesquisa	31
3.3.2 População	32
3.3.3 Intervenção.....	32
3.3.4 Comparadores	32
3.3.5 Desfechos	33
3.3.6 Delineamentos dos estudos	34
3.3.7 Fontes de informação.....	35
3.3.8 Estratégia de busca.....	35
3.3.9 Seleção dos estudos	35
3.3.10 Extração dos dados.....	36
3.3.11 Avaliação do risco de viés.....	36

3.3.12	Avaliação da qualidade da evidência.....	37
3.3.13	Análise dos dados	37
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	38
4.1	Estudos selecionados	38
4.2	Características do estudo e dos participantes incluídos	38
4.2.1	Estudo MATISSE (56)	38
4.3	Avaliação do risco de viés do estudo incluído.....	41
4.4	Síntese dos resultados por desfecho	42
4.4.1	Doença grave no TRI associada ao VSR atendida clinicamente	42
4.4.2	Doença no TRI associada ao VSR atendida clinicamente	43
4.4.3	Hospitalização dos bebês associada ao VSR.....	44
4.4.4	Eventos adversos gerais	44
4.4.5	Eventos adversos graves ou sérios (graus 3 e 4)	45
4.5	Qualidade da evidência	45
4.6	Síntese dos resultados.....	46
4.7	Discussão	49
5	RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS.....	52
5.1	Agências de avaliação de tecnologias em saúde	52
5.2	Organizações de saúde pública e sociedades médicas	52
5.3	Programas Nacionais de Imunização	53
5.3.1	Argentina	53
5.3.2	Bélgica.....	54
5.3.3	Áustria	54
5.3.4	Canadá.....	55
5.3.5	Reino Unido	55
5.3.6	Luxemburgo.....	55
6	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	56
6.1	Apresentação e objetivos.....	56
6.2	Método.....	57
6.2.1	População-alvo	57
6.2.2	Perspectiva da análise	58
6.2.3	Intervenção.....	58
6.2.4	Comparador.....	58
6.2.5	Horizonte temporal	58
6.2.6	Taxa de desconto.....	59
6.2.7	Desfechos da avaliação econômica	59

6.2.8	Escolha do método de modelagem	59
6.2.9	Fontes de dados, probabilidades e parâmetros de efetividade	64
6.2.10	Limiar de custo-efetividade adotado.....	67
6.3	Estimativas de custos e utilização de recursos	67
6.3.1	Preço para incorporação da vacina do VSR A e B (recombinante).....	68
6.3.2	Custo da hospitalização na UTI e na enfermaria por doença grave relacionada ao VSR.....	68
6.3.3	Custo ambulatorial da doença não-grave relacionada ao VSR	69
6.4	Pressupostos do modelo	70
6.5	Análises de sensibilidade.....	71
6.5.1	DSA	71
6.5.2	PSA.....	72
7	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	74
7.1	Caso-base	74
7.2	DSA.....	74
7.3	PSA.....	75
7.4	Discussão.....	76
8	ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	80
8.1	Apresentação e objetivos.....	80
8.2	Métodos	81
8.2.1	Estimativas dos parâmetros	81
8.2.2	População elegível.....	82
8.2.3	Perspectiva da análise	84
8.2.4	Intervenção.....	84
8.2.5	Comparador.....	84
8.2.6	Horizonte temporal	84
8.2.7	Taxa de desconto.....	85
8.2.8	Participação de mercado (<i>market share</i>)	85
8.3	Custos	86
8.4	Análise de sensibilidade	86
8.4.1	DSA	86
9	RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	88
9.1	Caso-base	88
9.2	DSA.....	88
9.3	Discussão.....	89
10	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	91

11 REFERÊNCIAS.....	92
ANEXO 1. PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO COM BASE NOS DADOS DISSEMINADOS DO DATASUS.....	109
ANEXO 2. HOSPITALIZAÇÃO PELA INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO NA BASE DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA GRAVE - SRAG	123
ANEXO 3. ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PACIENTES TRATADOS COM PALIVIZUMABE NO SUS	127
ANEXO 4. ESTRATÉGIAS DE BUSCA REALIZADA NAS BASES DE DADOS	131
ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS E OS MOTIVOS DA EXCLUSÃO	132
ANEXO 6. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	133
ANEXO 7. DETALHAMENTO DA AVALIAÇÃO DOS DOMÍNIOS DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA, POR MEIO DO INSTRUMENTO ROB 2.0	134
ANEXO 8. EVENTOS ADVERSOS NAS GESTANTES E BEBÊS.....	136
ANEXO 9. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA GRADE	150
ANEXO 10. REVISÕES RÁPIDAS PARA A AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE	152
ANEXO 11: MICROCUSTEIO.....	175
ANEXO 12: ACESSO AOS DADOS DE COBERTURA VACINAL NO BRASIL.....	185

RESUMO EXECUTIVO

Contexto: O vírus sincicial respiratório (VSR) humano está comumente associado a infecções agudas do trato respiratório inferior (TRI), sendo a principal causa de bronquiolite e pneumonia em lactentes e crianças menores de cinco anos de idade. Globalmente, é o maior responsável por óbitos em crianças menores de 1 ano de idade. No Brasil, o VSR é incidente durante todo o ano, afetando especialmente lactentes. Os dados de internação devido à doença por VSR obtidos da base da síndrome respiratória aguda grave (SRAG) disponibilizada pelo Ministério da Saúde mostram que, no período de janeiro de 2020 a abril de 2024, foram registrados 59.408 casos da doença, com ocorrência média de 87,2% (IC95%: 85,9 – 88,6) em crianças menores de 1 ano de idade. Nesse período, tem-se verificado aumento do número de casos de internação devido à infecção pelo VSR (1.005 casos em 2020 e 22.589 em 2023), o que tem gerado preocupações e manifestações do Programa Nacional de Imunizações (PNI) sobre o tema (Nota Técnica nº 30/2023-CGVDI/DPNI/SVSA/MS), inclusive, com reforço sobre as condições de uso do palivizumabe. O palivizumabe é um anticorpo monoclonal que apresenta critérios de elegibilidade de uso extremamente restrito e que deve ser utilizado, pelas crianças elegíveis, nos períodos de sazonalidade nas diferentes regiões brasileiras. Ou seja, apesar de ser uma tecnologia relevante, é uma medida de prevenção individual da doença provocada pelo VSR. Segundo o Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), em 2022, foram registrados mais de 2,6 milhões de crianças nascidas vivas que, sem medida de prevenção ampla, estiveram expostas ao VSR e suas consequências clínicas. Nesse sentido, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências clínicas e econômicas da vacina VSR A e B (recombinante (Abrysvo®) na prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em bebês por meio da imunização ativa de gestantes.

Intervenção: Vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante).

Indicação proposta para incorporação: Prevenção de quadros graves de infecção pelo vírus sincicial respiratório em bebês pela imunização ativa de gestantes.

Preço para incorporação: R\$ 260 por dose da vacina sem impostos, sendo que este preço proposto corresponde a um desconto de 61,29% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos.

Comparador: Placebo ou não vacinar.

Pergunta: Qual a eficácia e a segurança da vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) na prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em bebês imunizados passivamente pela vacinação ativa da mãe em comparação aos bebês não imunizados passivamente pela vacinação ativa da mãe?

Evidências clínicas: Foi realizada uma revisão sistemática da literatura para buscar ensaios clínicos randomizados (ECR) com o intuito de desenvolver uma síntese narrativa do uso da vacina VSR A e B (recombinante) em gestantes para a prevenção da doença do TRI em bebês, na comparação com a não vacinação das gestantes. Foram priorizados os desfechos primários de redução da doença grave e não-grave do TRI provocado pelo VSR (desfechos primários) medidos após 180 dias de nascimento dos bebês. Já para os desfechos secundários, foram priorizados a hospitalização em até 180 dias de nascimento dos bebês, além dos eventos adversos (EAs) gerais e EAs graves ou sérios (graus 3 e 4). O risco de viés dos ECRs foi avaliado pela ferramenta *Risk of Bias da Cochrane*, versão 2.0 (RoB 2). A qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Ao final, foi incluído um ensaio clínico randomizado de fase III (denominado MATISSE), envolvendo 7.357 gestantes para avaliar a eficácia e segurança de uma vacina destinada à prevenção da doença pelo VSR em bebês. Destas gestantes, 3.682 receberam uma única dose intramuscular de 120 µg, composta por 60 µg de cada antígeno (VSR A e VSR B), enquanto 3.675 receberam placebo. Após um seguimento de 180 dias após o nascimento dos bebês, a vacina mostrou eficácia de 69,4% (IC95%: 49,1 - 83,4) (GRADE: alta qualidade) na prevenção de doença grave do TRI associada ao VSR; eficácia de 51,3% (IC95%: 33,6 - 65,0) na prevenção de doença não grave do TRI (GRADE: moderada qualidade) e 56,8%; IC95: 26,5 - 74,8) (GRADE: moderada qualidade) de eficácia na redução de hospitalização por VSR. Os EAs foram monitorados tanto nas gestantes, quanto nos bebês após o nascimento. EAs graves foram raros e não mostraram diferenças significantes em relação ao grupo exposto ao placebo.

Avaliação Econômica: Seguindo os modelos econômicos bastante difundidos na literatura, foi desenvolvida uma avaliação econômica com modelagem do tipo árvore de decisão para analisar os custos e consequências em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) da prevenção da doença grave, não grave e hospitalização por doença do TRI provocada pelo VSR em bebês após a vacinação ativa das gestantes. O modelo de custo-utilidade foi construído na perspectiva do SUS, em horizonte temporal de um ano, dada a característica aguda da infecção pelo VSR. O modelo simula uma coorte de gestantes vacinadas ou não contra o VSR, causador da doença do TRI por VSR em bebês desde o nascimento até 1 ano de idade, tendo o QALY como

medida de efetividade. Foram considerados os custos diretos relativos à aquisição da vacina, além dos custos para manejo ambulatorial e hospitalar (enfermaria e UTI) da doença provocada pelo VSR. Como resultados, a simulação produziu estimativas de custo e efetividade para as coortes vacinadas e não vacinadas. Os resultados do caso base mostraram que a vacina proporciona ganhos de efetividade em termos de QALY (0,010) com um custo incremental de R\$ 94,54, resultando em uma RCEI/QALY de R\$ 9.810,10; ou seja, custo-efetiva a um LCE de R\$ 40.000,00 por QALY proposto pelo Ministério da Saúde. As análises de sensibilidade (DSA e PSA) corroboraram com este resultado, demonstrando que nenhuma variável inserida no modelo foi capaz de alterar o cenário custo-efetivo da vacina. Cumpre ressaltar que a RCEI/QALY pode estar subestimada, visto que a análise apresentada não incorporou potenciais benefícios a longo prazo da vacinação de gestantes contra o VSR, como a redução do risco de os bebês desenvolverem asma no futuro.

Análise do impacto orçamentário: Foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO) da incorporação da vacina VSR A e B (recombinante) na vacinação ativa de gestantes para a prevenção da doença do TRI em bebês por meio da imunização ativa das gestantes vs. não vacinação de tal população alvo, na perspectiva do SUS, em horizonte temporal de 5 anos e modelo estático. No cenário-base, a população elegível foi estimada a partir dos dados de nascidos vivos no Brasil para estimar o número de gestantes elegíveis à vacinação, assumindo-se 100% de *market share* desde o primeiro ano de incorporação da vacina, visto que não há nenhuma outra vacina incorporada no PNI para a imunização contra a doença provocada pelo VSR. Sobre esta população, considerou-se uma cobertura vacinal média de 46,95% por ano, sendo essa a população elegível. Todos os custos médicos diretos foram oriundos da ACU para representar os custos e efetividade da vacina na proteção da população elegível. Foram realizadas DSA para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados no caso-base. Assim, estima-se que o impacto orçamentário incremental da incorporação da vacina VSR A e B (recombinante) no SUS será de R\$ 523,6 milhões, em cinco anos para a vacinação, em média, de 1,1 milhão de gestantes por ano. Considerando-se as incertezas nos parâmetros avaliados na DSA, estima-se que o impacto acumulado em cinco anos possa variar entre R\$ 434,8 milhões a R\$ 1,1 bilhão, em cinco anos. A variável que mais influenciou o cenário-base foi a taxa de cobertura vacinal.

Considerações finais: A empresa entende que a incorporação da vacina VSR A e B (recombinante) no calendário vacinal do PNI se faz necessária, uma vez que atenderá uma necessidade médica importante e atual. Assim, a implementação da vacina ampliará sobremaneira a prevenção da doença do TRI provocado pelo VSR em bebês por meio da

vacinação ativa das mães, tornando-se uma estratégia de saúde pública muito efetiva. O Brasil vem registrando aumento dos casos de internação devido à infecção pelo VSR, o que tem gerado preocupações e manifestações do PNI sobre o tema (Nota Técnica nº 30/2023-CGVDI/DPNI/SVSA/MS (1), inclusive, com reforço sobre as condições de uso do palivizumabe que, como preconizado pelo próprio Ministério da Saúde, apresenta critérios de elegibilidade de uso extremamente restrito. Portanto, sem a medida de prevenção ativa por meio da vacinação das mães, anualmente, mais de 2,5 milhões de bebês nascidos vivos estarão expostos ao VSR e suas consequências clínicas.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACU	Análise de Custo-Utilidade
AIO	Análise de Impacto Orçamentário
LY	Anos de Vida
BPS	Banco de Preços em Saúde
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CONITEC	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde do Brasil
DPNI	Departamento do Programa Nacional de Imunizações
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
EA	Eventos adversos
GRADE	<i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
ITRI	Infecção do trato respiratório inferior
mAb	Anticorpo monoclonal
MATISSE	<i>Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy</i>
MS	Ministério da Saúde
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNT	Número necessário para tratar
PNI/MS	Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde
PRISMA	<i>Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses</i>
PTC	Parecer Técnico-científico
QALY	Anos de Vida Ajustados pela Qualidade
QV	Qualidade de vida
RoB 2.0	<i>Risk of Bias 2.0</i>
RR	Risco relativo
RS	Revisão Sistemática
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa
SG	Síndrome gripal
SRAG	Síndrome respiratória aguda grave
SIA	Sistemas de informações ambulatoriais
SIH	Sistemas de informações hospitalares
SINASC	Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde
TMP	Tempo médio de permanência
TRI	Trato respiratório inferior
UTI	Unidade de terapia intensiva
VSR	Vírus Sincicial Respiratório
dTpa	Vacina adsorvida difteria, tétano e <i>pertussis</i> - acelular

LISTA DE QUADROS

Quadro 1.	Resultados autorizações dos casos de internação por infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros na base hospitalar administrada pelo DATASUS no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023.....	22
Quadro 2.	Caracterização das autorizações dos casos hospitalares por infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros na base ambulatorial administrada pelo DATASUS no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023.	23
Quadro 3.	Resultados autorizações dos casos de internação por infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros na base hospitalar administrada pelo DATASUS no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023.....	24
Quadro 4.	Autorizações dos casos ambulatoriais por infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros na base ambulatorial administrada pelo DATASUS no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023.	24
Quadro 5.	Caracterização das autorizações dos casos ambulatoriais por infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros na base ambulatorial administrada pelo DATASUS no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023.	25
Quadro 6.	Informações técnicas da vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) (Abrysvo®), de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (41).	29
Quadro 7.	Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study</i> [tipo de estudo]).	32
Quadro 8.	Características gerais do estudo incluído na revisão sistemática realizada sobre a eficácia e a segurança da vacina VSR A e B (recombinante) em gestantes e nas crianças.	40
Quadro 9.	Resultados da eficácia da vacina contra a infecção pelo VSR, na comparação com placebo, em gestantes vacinadas para o desfecho redução da doença grave do trato respiratório associada ao VSR após 90, 120, 150 e 180 dias do nascimento dos bebês.	43
Quadro 10.	Resultados da eficácia da vacina contra a infecção pelo VSR, na comparação com placebo, em gestantes vacinadas para o desfecho redução da doença do TRI associada ao VSR em 90, 120, 150, 180 e 360 dias do nascimento dos bebês.	43
Quadro 11.	Resultados da eficácia da vacina contra a hospitalização pelo VSR, na comparação com placebo, em gestantes vacinadas para o desfecho redução da hospitalização associada ao VSR após 90, 120, 150, 180 e 360 dias do nascimento dos bebês....	44
Quadro 12.	Resumo da qualidade da evidência realizada com a ferramenta GRADE.	46
Quadro 13.	Síntese dos resultados de eficácia e segurança da vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) na vacinação das gestantes para imunização de bebês pela imunização ativa das gestantes.	47

Quadro 14. Resultado da busca por parecer de incorporação de agências de ATS internacionais da vacina VSR A e B (recombinante) para a imunização de bebê por meio da imunização ativa de gestantes.....	52
Quadro 15. Recomendações da vacina VSR A e B (recombinante) por outras organizações e sociedades médicas internacionais.	53
Quadro 16. Características da ACU da vacina VSR A e B (recombinante).....	57
Quadro 17. Probabilidades de ocorrência dos eventos de interesse (doença grave e não grave do TRI por VSR atendidas clinicamente e hospitalizações por VSR) utilizadas no modelo de custo-utilidade para intervenção e comparador.....	64
Quadro 18. Taxa de utilização de UTI em pacientes <1 ano hospitalizados por VSR.	65
Quadro 19. Probabilidade de morte para crianças sem doença por VSR e após doença do TRI associada ao VSR.	66
Quadro 20. Valores de utilidade e desutilidade usados no modelo de custo-utilidade para crianças com e sem a doença por VSR.	67
Quadro 21. Preços da vacina VSR A e B (recombinante), incluindo o preço proposto para a sua incorporação no SUS.....	68
Quadro 22. Custos relacionados às hospitalizações por doença do TRI associada ao VSR em crianças de zero a 12 meses de idade, com base no estudo de microcusteio.	69
Quadro 23. Custos relacionados aos atendimentos ambulatoriais devido à doença não grave do TRI associada ao VSR em crianças de zero a 12 meses de idade, com base nos dados disseminados pelo DATASUS.	69
Quadro 24. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade.....	73
Quadro 25. Resultados da análise de custo-utilidade no caso-base na comparação entre a vacina VSR A e B (recombinante) e não vacinar para prevenção da doença grave do TRI causada pelo VSR em crianças por imunização ativa em gestantes.....	74
Quadro 26. Características da análise de impacto orçamentário.....	81
Quadro 27. Estimativa do número de gestantes elegíveis para a vacinação com a vacina VSR A e B (recombinante)	83
Quadro 28. Estimativa do número de gestantes a serem vacinadas com a vacina VSR A e B (recombinante).	84
Quadro 29. Participação do mercado de vacinas contra o VSR em gestantes, no cenário sem a vacina VSR A e B (recombinante).	85
Quadro 30. Participação do mercado de vacinas contra o VSR em gestantes, no cenário com a vacina VSR A e B (recombinante).	85
Quadro 31. Nº de gestantes vacinadas, no cenário sem a vacina VSR A e B (recombinante). .	85
Quadro 32. Nº de gestantes vacinadas, no cenário com a vacina VSR A e B (recombinante). .	86
Quadro 33. Dados de custos aplicados ao modelo da AIO.....	86
Quadro 34. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística na análise de impacto orçamentário.	87
Quadro 35. Impacto orçamentário da incorporação da vacina VSR A e B (recombinante) na prevenção da doença do TRI provocado pelo VSR em bebês por imunização ativa	

	em gestantes, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos.	88
Quadro 36.	Conjunto de CID-10 para análises dos dados das bases hospitalar e ambulatorial do DATASUS relativos aos procedimentos compatíveis com a infecção por VSR no DATASUS em crianças entre 0 e 1 ano de idade.....	110
Quadro 37.	Percentual relativo de internação pelo VSR na base do SRAG considerando-se todos os agravos registrados, exceto, Covid-19 no período de janeiro de 2020 a abril de 2024 em crianças entre 0 a < 1 ano de idade.	124
Quadro 38.	Percentual relativo de internação pelo VSR na base do SRAG considerando-se todos os agravos registrados, exceto, Covid-19 no período de janeiro de 2020 a abril de 2024 em crianças entre 0 a < 1 ano de idade, mês a mês.....	125
Quadro 39.	Total de registros de internação pelo VSR na base do SRAG considerando-se todos os agravos registrados, exceto, Covid-19 no período de janeiro de 2020 a abril de 2024 em crianças entre 0 a < 1 ano de idade, estratificado por faixa etária.	126
Quadro 40.	Estimativa do número de crianças tratadas com palivizumabe no SUS no período de 2015 a 2023.	129
Quadro 41.	Estimativa da quantidade média (em mg e frascos) de palivizumabe 100mg necessária no tratamento de um paciente elegível.	129
Quadro 42.	Recursos financeiros do Ministério da Saúde empregados para a aquisição do palivizumabe para tratamento, no SUS, das crianças elegíveis, no período de 2015 a 2023.	130
Quadro 43.	Estratégias de busca realizadas para atender à pergunta PICOS que norteou a revisão sistemática da literatura.	131
Quadro 44.	Estudos excluídos e motivos da exclusão na fase 2.....	132
Quadro 45.	Eventos adversos* notificados em participantes maternas no prazo de 1 mês após a vacinação a partir do estudo clínico MATISSE.	136
Quadro 46.	Eventos adversos* notificados em participantes infantis desde o nascimento até 1 mês de idade a partir dos resultados do estudo clínico MATISSE.....	137
Quadro 47.	Eventos adversos graves* notificados em participantes maternas desde a vacinação até 6 meses após o parto a partir dos resultados do estudo clínico MATISSE...	140
Quadro 48.	Eventos adversos graves* notificados em participantes infantis desde o nascimento até aos 24 meses de idade a partir dos resultados do estudo clínico MATISSE.	141
Quadro 49.	Eventos adversos graves ou com risco de vida relatados em participantes maternas dentro de 1 mês após a vacinação a partir dos resultados do estudo clínico MATISSE.....	142
Quadro 50.	Eventos adversos graves ou com risco de vida relatados em participantes infantis do nascimento ao 1 mês de idade a partir dos resultados do estudo clínico MATISSE.....	145
Quadro 51.	Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo MATISSE.....	134
Quadro 52.	Avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE para os desfechos prioritizados.	150

Quadro 53. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparadores, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study</i> [tipo de estudo]) para modelos econômicos da doença causada pelo VSR.	152
Quadro 54. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre modelos econômicos da doença causada pelo VSR.....	153
Quadro 55. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre modelos econômicos da doença causada pelo VSR.	155
Quadro 56. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre modelos econômicos da doença causada pelo VSR.....	157
Quadro 57. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study</i> [tipo de estudo]) para a mortalidade/fatalidade associada à doença do VSR em crianças.	158
Quadro 58. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a mortalidade/fatalidade associada à doença do VSR em crianças.	159
Quadro 59. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a mortalidade/fatalidade associada à doença do VSR em crianças.	160
Quadro 60. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a mortalidade/fatalidade associada à doença do VSR em crianças.	161
Quadro 61. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, <i>outcomes</i> [desfechos] e <i>study</i> [tipo de estudo]) para as utilidades de crianças com doença por VSR atendidas clinicamente e/ou hospitalizadas.	163
Quadro 62. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre as utilidades em crianças com doença por VSR atendidas clinicamente e/ou hospitalizadas.	164
Quadro 63. Resumo das principais características do estudo utilizado para informar valores de utilidade.	167
Quadro 64. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre as utilidades em crianças com doença por VSR atendidas clinicamente e/ou hospitalizadas.	167
Quadro 65. Custo médio total das 231 internações hospitalares (UTI e enfermaria) por VSR agrupados em diferentes perfis de faixa etária analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023. ..	181
Quadro 66. Custo médio total das 172 internações hospitalares na enfermaria por VSR agrupados por diferentes perfis de faixa etária analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023. ..	182
Quadro 67. Custo médio total das 192 internações hospitalares na UTI por VSR agrupados em diferentes perfis de faixa etária analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.	182
Quadro 68. Distribuição dos volumes das 231 internações hospitalares (UTI e enfermaria) por VSR agrupados em dois perfis de faixa etária de 0 a 6 meses e de 6 meses a menores de 12 meses no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.	183

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Avaliação do risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado MATISSE conduzido por Kampmann et al., (2023) (53). 42
- Figura 2. Modelo de árvore de decisão representando a vacinação ativa de gestantes com a vacina VSR A e B (recombinante) para a imunização de bebês. 63
- Figura 3. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados do modelo de custo-utilidade que comparou a vacina VSR A e B (recombinante) com a estratégia de não vacinar na prevenção da doença do TRI causada pelo VSR em bebês por meio da imunização ativa em gestantes. 75
- Figura 4. Análise de sensibilidade probabilística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados do modelo de custo-utilidade que comparou a vacina VSR A e B (recombinante) com a estratégia de não vacinar na prevenção da doença do TRI causada pelo VSR em bebês por meio da imunização ativa em gestantes. 76
- Figura 5. Estimativa de número de nascidos vivos entre 2025-2029 a partir de regressão linear dos dados obtidos no SINASC..... 83
- Figura 6. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário..... 88
- Figura 7. Distribuição dos sistemas de informação do DATASUS. 109
- Figura 8. Internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36. 113
- Figura 9. Frequência de internações (enfermaria e UTI) por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36. 114
- Figura 10. Internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36, estratificadas por enfermaria e UTI. 115
- Figura 11. Frequência das internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil estratificada por enfermaria e UTI, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36, estratificadas por enfermaria e UTI. 115
- Figura 12. Internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno 116
- Figura 13. Frequência de internações (enfermaria e UTI) por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36), estratificada por faixa etária..... 117

Figura 14. Internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36), estratificadas por enfermaria e UTI.	118
Figura 15. Frequência das internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil estratificada por enfermaria e UTI, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS dos CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno, estratificadas por enfermaria e UTI.	118
Figura 16. Taxa de internação por VSR na UTI em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36), estratificada por faixa etária.	119
Figura 17. Número de registros ambulatoriais por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIA/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36.	120
Figura 18. Frequência de atendimentos ambulatoriais por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIA/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36.	120
Figura 19. Número de registros ambulatoriais por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIA/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36).	121
Figura 20. Frequência de atendimentos ambulatoriais por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36).	122
Figura 21. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança da vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante).	133
Figura 22. Fluxograma da seleção de estudos sobre modelos econômicos da doença causada pelo VSR.	154
Figura 23. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a mortalidade/fatalidade associada à doença do VSR em crianças.	160
Figura 24. Fluxograma da seleção dos estudos sobre as utilidades em crianças com VSR.	166
Figura 25. Fluxograma dos clusters das 231 internações hospitalares para VSR analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.	177
Figura 26. Composição dos custos dos clusters das 231 internações hospitalares para VSR analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.	178

Figura 27. Boxplot do custo total da comparação das hospitalizações dos clusters por VSR agrupadas por faixa etária analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.	179
Figura 28. Correlação entre o custo médio por hospitalização dos clusters por RSV e a duração média da estadia em dias analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.	179
Figura 29. Boxplot do custo total da comparação de hospitalizações dos clusters por VSR agrupadas em dois perfis de faixa etária de 0 a 6 meses e de 6 meses a menores de 12 meses analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.	180
Figura 30. Boxplot do custo médio agrupado pelo perfil de internação (UTI e enfermaria) dos clusters por VSR analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.	183
Figura 31. Cobertura vacinal da vacina dTpa gestante no Brasil entre 2018 a 2022, segundo os dados do Ministério da Saúde.....	188

1 DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1 Introdução

O vírus sincicial respiratório (VSR) humano está comumente associado a infecções agudas do trato respiratório inferior (TRI), sendo a principal causa de bronquiolite e pneumonia em lactentes e crianças menores de cinco anos de idade (2–5). Globalmente, é o maior responsável por óbitos em crianças menores de 1 ano de idade (6). O vírus pertencente ao gênero *Orthopneumovirus* da família *Pneumoviridae* e apresenta dois subtipos principais, A e B, propensos a alterações genéticas (7).

Fatores de risco para hospitalização devido ao VSR incluem nascimento prematuro, desnutrição, doença pulmonar crônica, imunodeficiências, velhice frágil, trissomia do cromossomo 21, entre outras condições que aumentam a vulnerabilidade dos indivíduos (8–10). Entretanto, a idade cronológica é o principal fator de risco preditivo de maior gravidade na bronquiolite, com a maioria das hospitalizações ocorrendo nos primeiros seis meses de idade, particularmente, entre um e três meses de vida (3,11). A exposição ao tabaco e a idade jovem também são considerados fatores de risco importantes, dado que crianças têm vias aéreas mais estreitas e menor capacidade respiratória (12). Aproximadamente 80% dos casos de bronquiolite na infância e 50% das pneumonias infantis são atribuíveis ao VSR (13).

A infecção por VSR, geralmente, inicia na nasofaringe, quando o vírus se liga às moléculas de superfície das células hospedeiras, com potencial de causar lesões superficiais ao epitélio, predispondo o hospedeiro a infecções bacterianas secundárias. O vírus progride infectando o epitélio bronquiolar e se estende aos pneumócitos alveolares. Indivíduos com VSR podem iniciar a transmissão do vírus cerca de um dia após a infecção, geralmente, antes da manifestação dos sintomas principais da doença (7,8,14,15).

A transmissão do VSR ocorre por contato direto por meio de secreções nasofaríngeas, saliva ou fômites contaminados. Adultos tendem a transmitir o vírus por 3 a 7 dias após a infecção, enquanto bebês, especialmente, os mais jovens ou aqueles com casos graves, podem continuar a transmissão do vírus por períodos mais prolongados. Indivíduos imunocomprometidos podem transmitir o vírus por vários meses (8,12). Os sintomas surgem de 3 a 7 dias após a infecção e incluem febre, coriza, tosse, aperto no peito, chiado e dispneia (7,14).

O período de incubação da doença respiratória, ou seja, o tempo entre a infecção e a ocorrência dos primeiros sintomas da infecção pelo VSR é, geralmente, entre 2 e 8 dias, com uma média de 5 dias. Normalmente, uma pessoa infectada pelo VSR pode transmitir a doença

durante 3 a 8 dias após a infecção, sendo que bebês prematuros e pessoas imunocomprometidas podem transmitir o vírus por um período mais longo, podendo chegar até a 4 semanas após a infecção. O tempo de sobrevivência do VSR nas mãos é de menos de 1 hora; no entanto, em superfícies duras e não porosas (como, por exemplo, o estetoscópio), pode durar até aproximadamente 24 horas.

Os danos patológicos associados ao VSR incluem necrose de células epiteliais, infiltrados de células T e monócitos, sendo que a presença de neutrófilos contribui para o aumento da resistência das vias aéreas e obstrução. A resposta inflamatória exacerbada, particularmente a presença de citocinas e quimiocinas, intensifica os sintomas de bronquiolite e a gravidade da infecção (14,15). O vírus, predominantemente restrito ao epitélio respiratório, também pode ser detectado, embora raramente, em tecidos extrapulmonares, tais como fígado (16), líquido cefalorraquidiano (17) ou líquido pericárdico, em casos excepcionais (18).

As manifestações clínicas da infecção por VSR variam conforme a idade, estado de saúde, fatores de risco e se a infecção é primária ou secundária (8). A tosse é o sintoma mais prevalente e oneroso do VSR em todas as idades, seguida por congestão nasal, dispneia e dificuldade alimentar em crianças hospitalizadas. Em bebês e crianças pequenas (menores de 2 anos de idade), o VSR se manifesta como bronquiolite viral, com possibilidade de progressão para sintomas de acometimento do TRI, tais como sibilos e estertores, além de febre e aumento do esforço respiratório. Mesmo após reinfecções, aproximadamente, metade dos pacientes ainda apresenta sintomas do TRI nas segundas e cerca de um quarto nas terceiras infecções (12,19). Em crianças hospitalizadas sem doenças subjacentes graves, a incidência de apneia foi de 5%, ou seja, uma frequência menor nos casos de presença de doenças graves (1,2% e 23,8%) (20). A apneia é particularmente prevalente em bebês com menos de 6 meses, sendo que, frequentemente, requer hospitalização (12).

A sibilância é mais comum em crianças de 0 a 5 meses, indicando uma forte relação com a idade (6). Uma revisão sistemática conduzida por Shi *et al.*, (2020) (21) demonstrou uma associação significativa entre a infecção precoce por VSR e sibilância recorrente na infância, relação que, embora diminua com o tempo, permanece substancial até a adolescência. A probabilidade de sibilância recorrente é maior nos primeiros 36 meses de vida e diminui progressivamente com o avanço da idade (21).

A ocorrência de surtos de infecção por VSR pode ocorrer tanto na comunidade como também no ambiente hospitalar. Os surtos de infecção por VSR em serviços de saúde podem ocorrer a partir da infecção ou colonização de pais, visitantes e profissionais da saúde,

como médicos e enfermeiros que cuidam de crianças com infecção por VSR, que passam a funcionar como agentes de transmissão do vírus no ambiente hospitalar. Algumas características especiais, como a sazonalidade, imunidade não permanente, presença de dois sorotipos diferentes e ausência de anticorpos específicos fazem com que o VSR esteja associado à doença de maior morbidade em populações de alto risco (22).

Considerando-se esses aspectos gerais, no contexto do seu programa de pesquisa e desenvolvimento clínico no campo das vacinas, a Pfizer pesquisou e desenvolveu a vacina Abrysvo® (vacina do vírus sincicial respiratório A e B - recombinante) indicada na prevenção da doença do TRI e da doença grave do TRI causada pelo VSR em crianças desde o nascimento até os 6 meses de idade por imunização ativa em grávidas (objeto de interesse deste dossiê de incorporação) e em indivíduos ≥ 60 anos de idade por imunização ativa (23). Trata-se da única vacina contra o VSR indicada para a imunização de bebês no país, além da sua indicação para a população dos adultos ≥ 60 anos de idade.

Assim, o objetivo deste documento é apresentar e discutir as evidências clínicas e econômicas da vacina do VSR A e B – recombinante na prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em bebês por meio da imunização ativa das gestantes/grávidas. Espera-se que o conjunto das informações aqui apresentadas e discutidas possam contribuir para uma recomendação apropriada do Comitê de Medicamentos da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e, conseqüentemente, melhorar a tomada de decisão do Ministério da Saúde sobre este tema.

1.2 Epidemiologia

1.2.1 Dados internacionais e nacionais obtidos da literatura

O VSR exibe padrões de circulação distintos com base no clima. Em regiões de clima temperado, o VSR circula predominantemente durante o inverno, atingindo picos entre dezembro e janeiro, no hemisfério norte. Em contraste, nos países tropicais, a incidência do VSR é maior durante os dias quentes e chuvosos do verão. Os subtipos A e B do vírus alternam ou cocirculam anualmente, com variações regionais significativas (14).

Com dados publicados até 2015, por meio de uma revisão sistemática da literatura, Shi *et al.*, (2017) (24) estimaram 33,1 milhões de episódios de infecção por VSR na população de

crianças < 5 anos de idade naquele ano, com um total de 118.200 óbitos em todo o mundo. Recentemente, esses dados foram atualizados por um grupo de pesquisadores internacionais, visto que diversos países têm implementado vigilância epidemiológica da doença, contribuindo para a geração de estimativas epidemiológicas mais precisas (11). Assim, por meio de uma revisão sistemática da literatura, incluindo-se dados publicados (430 estudos) e não publicados (51 estudos), foram atualizadas as estimativas epidemiológicas da VSR em crianças entre 0 e < 5 anos de idade, sendo que os dados principais foram estratificados por nível de desenvolvimento dos países (11). Os resultados das meta-análises, em nível regional, mostraram uma estimativa de 33 milhões (25,4 – 44,6 milhões) de episódios de infecção por VSR no mundo em crianças entre 0 e 5 anos de idade, em 2019, sendo que 20% do total de casos (6,6 milhões; 4,6 – 9,7 milhões), ocorreu em crianças de 0 a 6 meses de idade. Em países de baixa e média renda, a incidência da VSR atingiu o pico em crianças de 0 a 3 meses de idade vs. 3 a 6 meses em países de rendas média-alta a alta. Estimou-se 3,6 milhões (2,9 – 4,6 milhões) de internações hospitalares por VSR nesta população de crianças, sendo que 39% (1,4 milhão; 1 – 2 milhões) ocorreu em crianças entre 0 e 6 meses de idade, com pico da incidência nas crianças entre 0 e 3 meses de idade. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os diferentes níveis de renda dos países. Em nível global, estimou-se, em 2019, 26.300 mil (15.100 – 49.100) óbitos por VSR em crianças de 0 a < 5 anos hospitalizadas, com 51% dos casos (13.300; 6.800 a 28.100) em crianças < 6 meses (11).

Globalmente, esses dados mostram que o VSR é a principal causa de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) em crianças < 5 anos de idade (2), sendo também, a principal causa de morte global em crianças < 1 ano de idade (6). Além disso, mais de 95% dos episódios agudos de ITRI associados ao VSR e mais de 97% das mortes atribuíveis ao VSR em todas as faixas etárias ocorre em países de baixa e média renda, incluindo o Brasil (11). Ainda, o vírus está associado a um risco quase triplicado de desenvolvimento de asma se a infecção ocorrer nos primeiros três anos de vida (21).

No Brasil, o VSR circula durante todo o ano (25), com uma prevalência de 35-42,2% em lactentes hospitalizados por doenças do TRI. Dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) revelam que as hospitalizações ocorrem com maior frequência entre crianças menores de seis meses, especialmente na região Sul, onde os picos epidêmicos tendem a ocorrer entre março e julho (26–28).

Um estudo publicado por Vianna *et al.*, (2021) (29) indicou que o VSR foi identificado em 56% das amostras de crianças hospitalizadas menores de três anos. Destes

casos, 99,7% foram classificados como síndrome respiratória aguda grave, com 4% resultando em óbitos. Além disso, 64% dessas crianças necessitaram de oxigenioterapia e 38% de ventilação mecânica, com 61% sendo tratadas em unidade de terapia intensiva (UTI) (29).

1.2.2 Dados disseminados pelo DATASUS

Para complementar os dados epidemiológicos da literatura apresentados anteriormente, foi realizada uma análise sistematizada dos dados de mundo real sobre a prevalência e incidência da infecção pelo VSR no país em crianças com idade entre 0 e 1 ano, com uma coorte retrospectiva de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023 (isto é, 14 anos de seguimento), considerando-se os dados disseminados das bases dos Sistemas de Informação Ambulatorial (SIA) e Hospitalar (SIH) sob a gestão do DATASUS (30). A descrição dos métodos está apresentada no Anexo 1. A média mensal de casos de infecção pelo VSR foi corrigida por faixa etária da proporção de casos atribuídos à infecção pelo VSR entre as síndromes respiratórias agudas (SRAG) de janeiro de 2019 a abril de 2024 obtidas na base de dados SRAG, conforme método descrito no Anexo 2.

1.2.2.1 Autorizações hospitalares das infecções por VSR

As autorizações hospitalares dos casos de infecção pelo VSR em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros do SIH/DATASUS no período entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de dezembro de 2023 estão mostrados no Quadro 1. Foram registradas mais de 851 mil hospitalizações no período em crianças menores de 1 ano de idade, considerando-se os CID-10 específicos e não específicos da doença.

Quadro 1. Resultados autorizações dos casos de internação por infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros na base hospitalar administrada pelo DATASUS no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023.

Registros na base hospitalar (RD) do DATASUS	Autorizações sem correção com os dados de Covid-19 na base do SRAG	Autorizações com correção com os dados de Covid-19 na base do SRAG
Base inicial	9.816.809	-
Hospitalizações iniciadas a partir de 2010	9.771.590	-
Pacientes menores de 1 ano	1.442.816	-
Infecção de vias aéreas sem identificação do patógeno	1.275.031	840.432

Asma e broncoespasmo registrados pelos CID-10 específicos	124.552	-
Infecção por VSR com CID-10 específicos da doença	10.811	-
Total de registros hospitalares (com e sem CID específico da VSR)	1.275.031	851.243

SRAG: Base de dados aberta das internações por síndrome respiratória aguda (SRAG), ver anexo 2 sobre o método empregado na correção/ajuste dos dados.

Considerando-se apenas os CID-10 específicos da infecção pelo VSR (10.811 registros), 71,51% (IC95%: 70,66 - 72,36) dos registros ocorreram em bebês entre 0 e seis meses de vida e 28,49% (IC95%: 27,64 - 29,34) nas crianças entre seis meses e 1 ano de idade. É possível verificar um perfil semelhante nos registros para os casos de infecção pelo VSR sem a identificação do patógeno (840.432 registros), ou seja, 60,47% (IC95: 60,37 - 60,58) e 39,53% (IC95%: 39,42 - 39,63) para bebês menores de seis meses e crianças entre seis meses a 1 ano de idade, respectivamente, conforme mostrado no Quadro 2.

Quadro 2. Caracterização das autorizações dos casos hospitalares por infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros na base ambulatorial administrada pelo DATASUS no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023.

Categoria	Faixa etária	Total (N)	Frequência (IC95%)
CID-10 específicos de infecção por VSR	00-06 meses	7.731	71,51% (70,66 – 72,36)
	06 meses a 01 ano	3.080	28,49% (27,64 – 29,34)
	Total	10.811	-
VSR inespecífico (corrigido)	00-06 meses	508.251	60,47% (60,37 – 60,58)
	06 meses a 01 ano	332.181	39,53% (39,42 – 39,63)
	Total	840.432	-

Do total de registros de internação na coorte retrospectiva de 14 anos, a taxa de internação na UTI foi de 24,71% (IC95%: 23,74 a 25,67) do total de casos (1.910/7.731) nos registros com o CID-10 específico da doença em crianças entre 0 e seis meses de idade e de 12,92% (IC95%: 11,74 – 14,11) no total de casos em crianças entre seis meses e 1 ano de idade (398/3.080). Essa frequência de hospitalização em UTI também é maior em bebês entre 0 e seis meses de idade nos registros hospitalares por VSR sem a identificação do patógeno, ou seja, 10,86% (IC95: 10,77 a 10,94) e 4,55% (IC95%: 4,48 a 4,62) para bebês menores de seis meses e crianças entre seis meses a 1 ano de idade, respectivamente, conforme mostrado no Quadro 3.

Quadro 3. Resultados autorizações dos casos de internação por infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros na base hospitalar administrada pelo DATASUS no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023.

Categoria	Faixa etária	Tipo de internação	Total (N)	Frequência (IC95%)
Infecção por VSR com CID10 específicos	00-06 meses	Enfermaria	5.821	75,29% (74,33 – 76,26)
		UTI	1.910	24,71% (23,74 – 25,67)
	06 meses a 01 ano	Enfermaria	2.682	87,08% (85,89 – 88,26)
		UTI	398	12,92% (11,74 – 14,11)
	Total	Enfermaria	8.503	78,65% (77,88 – 79,42)
		UTI	2.308	21,35% (20,58 – 22,12)
Infecção por VSR com CID10 inespecíficos (corrigido)	00-06 meses	Enfermaria	453.079	89,14% (89,06 – 89,23)
		UTI	55.172	10,86% (10,77 – 10,94)
	06 meses a 01 ano	Enfermaria	317.063	95,45% (95,38 – 95,52)
		UTI	15.118	4,55% (4,48 – 4,62)
	Total	Enfermaria	770.142	91,64% (91,58 – 91,70)
		UTI	70.290	8,36% (8,30 – 8,42)

1.2.2.2 Registros ambulatoriais das infecções por VSR

As autorizações ambulatoriais dos casos de infecção pelo VSR em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros na base ambulatorial administrada pelo DATASUS no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023 estão mostrados no Quadro 4. Foram registrados mais de 378 mil registros ambulatoriais no período em crianças menores de 1 ano de idade, considerando-se os CID-10 específicos e não específicos da doença.

Quadro 4. Autorizações dos casos ambulatoriais por infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros na base ambulatorial administrada pelo DATASUS no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023.

Registros na base ambulatorial (PA) do DATASUS	Autorizações sem correção com os dados de Covid-19 na base do SRAG	Autorizações com corrigido com os dados de Covid-19 na base do SRAG
Base inicial	34.732.126	-
Registros ambulatoriais em crianças < 1 ano de idade	7.699.093	-
Infecção de vias aéreas sem identificação do patógeno	902.604	375.379
Infecção por VSR com CID-10 específicos da doença	2.893	-
Total de registros ambulatoriais (com e sem CID específico da VSR)	905.497	378.272

SRAG: Base de dados aberta das internações por síndrome respiratória aguda (SRAG), ver anexo 2 sobre o método empregado na correção/ajuste dos dados.

Considerando-se apenas os CID-10 específicos da infecção pelo VSR (2.893 registros), 60,80% (IC95%: 59,02 - 62,58) dos registros ocorreram em bebês entre 0 e seis meses de vida e 39,20% (IC95%: 37,42 – 40,98) nas crianças entre seis meses e 1 ano de idade. É possível verificar um perfil semelhante nos registros para os casos de infecção pelo VSR sem a identificação do patógeno (375.379 registros), ou seja, 70,41% (IC95: 70,27 a 70,56) e 29,59% (IC95%: 29,44 a 29,73) para bebês menores de seis meses e crianças entre seis meses a 1 ano de idade, respectivamente, conforme mostrado no Quadro 5.

Quadro 5. Caracterização das autorizações dos casos ambulatoriais por infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças menores de 1 ano de idade a partir dos registros na base ambulatorial administrada pelo DATASUS no período de 1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023.

Categoria	Faixa etária	Total (N)	Frequência (IC95%)
CID-10 específicos de infecção por VSR	00-06 meses	1.759	60,80% (59,02 – 62,58)
	06 meses a 01 ano	1.134	39,20% (37,42 – 40,98)
	Total	2.893	-
VSR inespecífico (corrigido)	00-06 meses	264.318	70,41% (70,27 – 70,56)
	06 meses a 01 ano	111.061	29,59% (29,44 – 29,73)
	Total	375.379	-

1.3 Diagnóstico

Devido à sintomatologia pouco específica, o diagnóstico definitivo da infecção pelo VSR exige confirmação laboratorial; entretanto, a sensibilidade dos métodos disponíveis é variada (31) e ainda não há padronização quanto ao método a ser utilizado na prática clínica (32).

Nos lactentes e crianças pequenas, especificamente, a suspeita de bronquiolite por VSR deve ser sempre considerada, principalmente, em casos com características clínicas e epidemiológicas compatíveis, como idade inferior a 24 meses, presença de dificuldade respiratória com sibilância e ocorrência durante a temporada de circulação do vírus (33).

Atualmente, o melhor método de diagnóstico para detecção de VSR consiste na reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR), que apresenta alta sensibilidade e resultados rápidos e acurados (32), sendo esse o método usado pela rede Nacional de Laboratórios de Saúde Pública (Laboratórios Centrais de Saúde Pública e Centros Nacionais de Influenza) no Brasil. Entretanto, o RT-PCR apresenta um custo relativamente alto, fazendo com que outras técnicas sejam necessárias (31), dentre elas destacam-se: 1) isolamento

do vírus em cultura; 2) ensaios de imunofluorescência; 3) ensaios de imunoabsorção enzimática e 4) e testes sorológicos.

Vale ressaltar que, embora os métodos de diagnóstico apresentem suas limitações, muitas vezes o VSR é esquecido no diagnóstico diferencial de doenças semelhantes à gripe (34). Portanto, a presença de uma sintomatologia pouco específica, muito semelhante à de outros vírus respiratórios, e os diferentes métodos laboratoriais de detecção, levam a crer na possibilidade de subdiagnóstico da doença no país, tanto em crianças quanto em idosos.

1.4 Estratégias para a prevenção da infecção pelo VSR

De acordo com as recomendações do Ministério da Saúde atualizadas em 2022 (22), a estratégia para prevenção da infecção pelo VSR consiste no uso do medicamento palivizumabe durante a sazonalidade do VSR para a prevenção da infecção do TRI causado pelo VSR em crianças com maior risco de complicação da doença. Ou seja, são elegíveis à prevenção com palivizumabe as crianças prematuras nascidas com idade gestacional ≤ 28 semanas (até 28 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) e crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada. Não há tratamento profilático específico contra a infecção pelo VSR para as demais faixas etárias em crianças (22), sendo que a ampliação do seu uso para a prevenção da doença em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias não foi aprovada pelo Ministério da Saúde (35) após a avaliação e não recomendação pelo Comitê de Medicamentos da Conitec (36). É importante destacar que, a despeito da presença de fatores conhecidos de risco associados à maior gravidade da infecção pelo VSR, como a prematuridade, 70% a 80% das hospitalizações e mortes associadas ao VSR ocorrem em crianças nascidas a termo e previamente saudáveis (3,37). O palivizumabe é um anticorpo monoclonal que apresenta atividade neutralizante e inibitória da fusão contra o VSR. Para que seu uso ocorra de forma racional e eficiente, é preciso que sua disponibilização seja programada de acordo com dados oportunos de vigilância e padrões de circulação do vírus. A primeira dose deve ser aplicada antes do início do período de sazonalidade do VSR, com até cinco doses subsequentes, administradas mensalmente durante este período.

1.5 Necessidades médicas não atendidas

Conforme explicado anteriormente, a infecção pelo VSR é uma das principais causas de bronquiolite e pneumonia na infância em todo o mundo, sendo o principal responsável pelos óbitos em crianças menores de 1 ano de idade (6,38–40). Considerando-se os dados de internação em crianças registrados na base SRAG, no período de janeiro de 2020 a abril de 2024 foram registradas 59.408 mil hospitalizações por VSR em crianças de 0 a 5 anos de idade, sendo 43.531 (73,3%) em crianças < 1 ano de idade (ver Anexo 2). De todos os casos de internação por SRAG em crianças de 0 a 5 anos de idade, exceto Covid-19, registrados entre janeiro de 2020 a abril de 2024 no SUS, em média, 56,7% (59.408 de 104.827 casos) correspondiam aos casos de VSR, sendo que esse percentual aumenta para 70,1% (43.531 de 62.079 casos) na faixa etária entre 0 e < 1 ano de idade, sem considerar a sazonalidade para o vírus no país. Nesse sentido, por meio da Nota Técnica nº 30/2023-CGVDI/DPNI/SVSA/MS, o Ministério da Saúde fez um alerta sobre o aumento dos casos de SRAG por VSR desde o final de 2022, reforçando as medidas de prevenção não medicamentosa e medicamentosa (1).

No SUS, até o momento, a única estratégia medicamentosa direcionada para a prevenção do VSR é a utilização do palivizumabe em pacientes elegíveis e durante o período (sazonalidade) de maior circulação do vírus em cada região do país. Todavia, esta estratégia de prevenção contra a infecção pelo VSR é restrita à população de recém-nascidos que se enquadram em critérios específicos estabelecidos pelo Ministério da Saúde, sendo: 1) crianças prematuras nascidas com idade gestacional \leq 28 semanas (até 28 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias); 2) crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada (25).

Dessa forma, todas as crianças que não preencherem os critérios de elegibilidade para a prevenção com o palivizumabe estarão expostas às infecções do TRI e suas complicações clínicas, sabendo-se que o VSR é uma das principais causas dessas doenças respiratórias em crianças menores de 1 ano de idade. Sabendo-se que o total de crianças nascidas vivas no país em 2022 foi de, aproximadamente, 2,6 milhões, segundo os dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) (41), e que apenas 4.715 foram tratadas com palivizumabe¹

¹ Estimativa realizada pela divisão da quantidade de frascos de palivizumabe 50mg/ml e 100mg/ml adquirida pelo Ministério da Saúde em 2022 (total de 11.960 mil frascos, convertendo-se os frascos de 50mg em 100mg, ou seja, 11.960.000 mg de palivizumabe), pela quantidade em miligramas necessária para o tratamento de uma criança elegível (2.375mg de acordo com Relatório final nº 857 de outubro de 2023 do Comitê de Medicamentos da Conitec) (método completo no Anexo 3).

naquele ano (Anexo 3), significa dizer que praticamente todos os bebês nascidos vivos no país estão expostos à infecção pelo VSR, com potencial agravamento, hospitalização e óbito. Além disso, crianças expostas ao VSR em momentos precoces da vida estão mais predispostas a desenvolverem asma até os 12 anos de idade, gerando, novamente, consequências negativas para a criança e todo o SUS (21).

Portanto, a vacinação materna para a imunização de bebês, uma prática bem estabelecida e recomendada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Ministério da Saúde para proteger recém-nascidos e lactentes contra outras doenças, tais como coqueluche e gripe desde o nascimento, surge como uma ferramenta crucial no caso da prevenção da infecção por VSR. Considerando o elevado impacto das infecções pelo VSR em crianças pequenas, especialmente, aquelas < 1 ano de idade, programas de imunização passiva, ou seja, vacinação materna para imunização de crianças entre 0 e 6 meses, podem trazer grandes benefícios em termos de saúde pública.

Na revisão sistemática com meta-análise publicada por Li *et al.*, (2022) (11) para a avaliação da carga da doença (infecção pelo VSR) em crianças < 5 anos de idade no mundo, os autores declararam que, por exemplo, uma vacina que ofereça 70% de proteção contra a doença nesta população reduziria 864 mil casos anuais de internação pela doença ao redor do mundo, com uma redução de quase 27 mil mortes todos os anos. E, considerando os dados globais, esta política de imunização geraria muito mais impacto em países com renda baixa a moderada, como o Brasil, dada a relevância epidemiológica da doença em países com estas características econômicas. Recentemente, o relatório publicado pelo Departamento de Saúde e Serviço Social do Reino Unido concluiu que programas de vacinação contra infecções pelo VSR podem ter uma boa relação de custo-benefício na perspectiva daquele país, no contexto da imunização das crianças < 5 anos de idade (42).

Neste cenário, Abrysvo® (vacina VSR A e B - recombinante) apresenta-se como a única vacina atualmente aprovada para a prevenção da doença do TRI e da doença grave do TRI causadas pelo VSR em crianças desde o nascimento até os 6 meses de idade, por imunização ativa em gestantes. A incorporação da vacina do VSR A e B - recombinante no SUS, representará, portanto, uma importante estratégia de prevenção mais abrangente, principalmente, para uma população de crianças que permanecem vulneráveis ao VSR e que não possuem os critérios de elegibilidade para a prevenção da doença pelo uso do palivizumabe.

2 DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

2.1 Proposta de incorporação

Prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório em bebês por imunização ativa de gestantes.

2.2 Identificação da vacina

As principais informações da vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) (Abrysvo®) estão apresentadas no Quadro 6, sendo sistematizadas a partir da bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (43).

Quadro 6. Informações técnicas da vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) (Abrysvo®), de acordo com a bula oficial aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (44).

Nome comercial	Abrysvo®
Tecnologia	Vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante)
Apresentação	Pó liofilizado para solução injetável para reconstituição com diluente contém 120 mcg de vacina do VSR bivalente (recombinante), dose única de 0,5 mL após reconstituição, em embalagem com 1, 5 e 10 frascos ampolas, 1, 5 e 10 seringas preenchidas com diluente, 1, 5 e 10 adaptadores e 1, 5 e 10 agulhas.
Via de administração	Intramuscular, preferencialmente na região do deltoide do braço.
Uso	Adulto
Composição	Cada frasco-ampola de Abrysvo® 120 mcg, dose única (0,5 mL) contém:
Excipientes	Glicoproteína F do VSR do subgrupo A estabilizada na conformação pré-fusão - 60 mcg

2.3 Indicação terapêutica

De acordo com a bula aprovada pela Anvisa (44), a vacina VSR A e B (recombinante) (Abrysvo®) possui as seguintes indicações terapêuticas:

- a) Prevenção da doença do TRI e da doença grave do TRI causada pelo VSR em crianças desde o nascimento até os 6 meses de idade por imunização ativa em gestantes.
- b) Prevenção da doença do TRI causada pelo VSR em indivíduos com 60 anos de idade ou mais por imunização ativa.

2.4 Posologia

De acordo com a bula aprovada pela Anvisa (44), a vacina VSR A e B (recombinante) (Abrysvo®) é administrada em dose única (0,5 mL) no segundo ou terceiro trimestre da gestação (24-36 semanas).

2.5 Características farmacológicas

2.5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Abrysvo® é uma formulação bivalente contendo dois antígenos de glicoproteínas F recombinantes do VSR, estabilizados na conformação de pré-fusão, cada um representando os dois principais subgrupos de vírus: VSR A e VSR B. A proteína F do VSR pode existir em duas formas antigenicamente distintas: pré-fusão e pós-fusão. Diferente da pós-fusão F, a pré-fusão F é a forma ativa da proteína e é capaz de mediar a fusão de membranas celulares do vírus e do hospedeiro durante a entrada da célula. Portanto, a proteína F pré-fusão é o principal alvo dos anticorpos neutralizadores mais potentes que bloqueiam a infecção por VSR. Os anticorpos neutralizantes séricos mais elevados estão associados a um risco reduzido de doença. Após a administração intramuscular, os antígenos da vacina geram uma resposta imune, que protege contra a doença do trato respiratório inferior associada ao VSR. Em gestantes, a ação dos anticorpos neutralizantes que conferem proteção é mediada por meio da transferência passiva desses anticorpos da mãe para o bebê (44).

3 EVIDÊNCIA CLÍNICA

3.1 Diretrizes e *checklist*

O presente parecer técnico-científico (PTC) seguiu as recomendações das “Diretrizes metodológicas: elaboração de Pareceres Técnico-Científicos” (45), das “Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados”, do Ministério da Saúde (46) e as recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* e foi relatado de acordo com o PRISMA (*Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses*) e com *checklist* de relato para o PTC presente na diretriz metodológica do Ministério da Saúde (45).

3.2 Objetivo

Dado o contexto clínico apresentado nas subseções 1.1 e 1.5, o objetivo do presente PTC foi avaliar a eficácia e a segurança da vacina VSR A e B (recombinante) na prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em bebês por imunização ativa de gestantes.

3.3 Método

3.3.1 Pergunta de pesquisa

Foi estabelecida a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (população, intervenção, comparadores, desfechos [*outcomes*] e desenho de estudo [*study*]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 7: Qual a eficácia e a segurança da vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) na prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em bebês imunizados passivamente pela vacinação ativa da mãe em comparação aos bebês não imunizados passivamente pela vacinação ativa da mãe?

Quadro 7. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]).

P – População	Gestantes saudáveis e os seus respectivos bebês
I – Intervenção	Vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante)
C – Controle	Placebo ou não vacinar
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<p><u>Desfechos Primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prevenção da doença grave do trato respiratório inferior • Prevenção da doença do trato respiratório inferior <p><u>Desfechos Secundários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hospitalização por vírus sincicial respiratório • Eventos adversos gerais • Eventos adversos graves ou sérios (graus 3 e 4)
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	Ensaio clínico randomizado

3.3.2 População

Do ponto de vista da população, para considerar que um estudo fosse elegível, foram incluídos estudos que avaliaram mulheres saudáveis (p.e., sem histórico de doenças sexualmente transmissíveis ou outras comorbidades), com 49 anos de idade ou menos, com 24 até 36 semanas de gestação, com uma gravidez única sem complicações e sem risco acrescido conhecido de complicações na gravidez (p.e., anormalidades fetais significativas observadas na ultrassonografia). Além disso, foram permitidos critérios adicionais de inclusão ou exclusão (p.e., histórico de anafilaxia com vacinas).

3.3.3 Intervenção

Foram aceitos estudos que avaliassem a vacina VSR A e B (recombinante) na posologia prevista na bula, ou seja, uma aplicação em dose única de 120 mcg (0,5 mL) (44).

3.3.4 Comparadores

Considerando que até o momento não havia nenhuma vacina contra o VSR registrada no país e, portanto, sem avaliações prévias pelo Comitê de Medicamentos da Conitec, o Departamento do Programa Nacional de Imunizações (DPNI) do Ministério da Saúde não dispõe de estratégias de vacinação contra a infecção pelo VSR no calendário vacinal brasileiro (47). Cumpre ressaltar que o uso do palivizumabe, recomendado para incorporação em 2012

pela Conitec (48,49), está restrito aos seguintes critérios de elegibilidade: 1) crianças prematuras nascidas com idade gestacional ≤ 28 semanas (até 28 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias); e 2) crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada (50). Em outras palavras, com os atuais critérios estabelecidos no protocolo de uso do palivizumabe (50), que deve ser utilizado durante a sazonalidade do VSR no Brasil, há a possibilidade somente de uma estratégia individual de proteção aos lactentes e crianças menores de 2 anos de idade nascidos vivos. Ou seja, atualmente, não há uma estratégia de proteção coletiva contra o VSR no Brasil. Diante desse cenário, foram considerados o placebo ou não vacinar como os comparadores para todas as análises (clínicas e econômicas) realizadas neste dossiê de incorporação.

3.3.5 Desfechos

Para ser elegível, os estudos deveriam ter avaliado pelo menos um dos seguintes desfechos primários: prevenção da doença grave do TRI; e prevenção da doença do TRI. Já para os desfechos secundários foram elegíveis: hospitalização por VSR; eventos adversos gerais (EAs); e EA graves ou sérios de graus 3 e 4 (EAS). Os desfechos primários e secundários foram validados por médicos com experiência na área de infectologia, principalmente pediátrica, e foram eleitos pela importância clínica e por serem desfechos frequentemente usados pelos estudos envolvendo a avaliação da eficácia e segurança de vacinas. Além disso, foram incluídos estudos que avaliassem qualquer tempo de seguimento do uso da vacina. Para definição dos *cutoffs* clínicos dos desfechos primários e secundários, descritos na sequência, foram realizadas buscas na literatura por diretrizes clínicas e consensos de especialistas. Assim, foi identificada uma recomendação da Organização Mundial da Saúde para a eficácia das vacinas do VSR que considera desejável eficácia de 50% para prevenção da doença grave do TRI atendida clinicamente desde o nascimento até os 3 meses de idade (90 dias de vida). Assim, esta recomendação foi definida como *cutoff* clínico para os desfechos primários e secundários de eficácia (51,52). Os desfechos incluídos foram definidos da seguinte forma:

- **Prevenção da doença grave do TRI atendida clinicamente:** foi definido como atendimento médico e resultado positivo para VSR, combinado com um ou mais dos seguintes itens: respiração rápida (FR ≥ 70 bpm para < 2 meses de idade [< 60 dias de idade], ≥ 60 bpm para $2-12$ meses de idade, ou ≥ 50 bpm para $12-24$ meses de idade), SpO₂ $< 93\%$, cânula nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica

(ou seja, invasiva ou não invasiva), internação na UTI por >4 horas, falha em responder/inconsciente (51).

- **Prevenção da doença do TRI atendida clinicamente:** foi definido como atendimento médico e resultado positivo para VSR, combinado com um ou mais dos seguintes itens: respiração rápida (FR ≥ 60 bpm para <2 meses de idade [< 60 dias de idade], ≥ 50 bpm para 2–<12 meses de idade ou ≥ 40 bpm para 12–24 meses de idade), SpO₂ <95%, retração da parede torácica.
- **Hospitalização por VSR:** infecção do trato respiratório por VSR que resulta em hospitalização do bebê.
- **EAs gerais:** eventos adversos gerais identificados após a intervenção, como alteração gastrointestinal (p.e., dor abdominal), alteração cardíaca (p.e., taquicardia), alterações hepatobiliares, alterações no sistema musculoesquelético (p.e., dor nas costas), alterações na pele (p.e., dermatite), entre outros.
- **EAs graves ou sérios (graus 3 e 4):** eventos adversos significativos identificados após a intervenção, como bradicardia fetal, infecção da cavidade amniótica, batimento cardíaco fetal anormal, gastroenterite, hipoglicemia neonatal, entre outros.

3.3.6 Delineamentos dos estudos

Foram elegíveis ensaios clínicos randomizados (ECR) que avaliassem a vacina VSR A e B (recombinante) na dose única de 120 mcg (0,5 mL) vs. placebo ou não vacinar. O delineamento selecionado foi escolhido por se tratar de tipo de estudo mais indicado para avaliar a eficácia e a segurança de novas tecnologias. Não houve restrição com relação ao idioma ou ano de publicação do estudo, tamanho amostral, risco de viés ou qualquer outra característica relacionada ao delineamento do estudo (aspectos metodológicos).

Foram excluídos estudos reportados apenas como resumo de congresso; porém, se recuperados na busca, os resumos de congresso foram usados para localização dos estudos completos. Além disso, se possível, poderiam ser utilizados nas análises de sensibilidades. De forma adicional, também foram excluídos estudos do tipo: estudos com tecnologias *offlabel* como comparadores, análise de impacto orçamentário e modelos econômicos, revisões sistemáticas de modelos econômicos ou de análise de impacto orçamentário, revisões narrativas e integrativas, artigos de opinião, protocolos de pesquisa, *guidelines* clínicos, estudos

incompletos ou parciais - *brief report*, análise *post-hoc* ou secundárias de ECR, relatos ou séries de casos, ensaios pré-clínicos (com modelos animais) estudos de farmacocinética ou farmacodinâmica.

Por fim, como nenhuma meta-análise em pares ou de comparação indireta foi planejada, foram priorizados ECRs que poderiam compor uma síntese descritiva ou narrativa dos estudos, visto que há estudos de comparação direta entre a intervenção, isto é, vacina VSR A e B (recombinante) e os comparadores (placebo ou não vacinar) (ver explicações na subseção 3.3.4). Nesse sentido, os dados foram sintetizados de forma descritiva ou narrativa.

3.3.7 Fontes de informação

Com base na pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS, foram realizadas buscas nas bases de dados MEDLINE e PubMed (via Pubmed), Embase (via Elsevier) e Cochrane Library. Além disso, foi realizada uma busca manual nas listas de referências dos estudos incluídos na fase 2 (leitura e seleção de textos completos) do PTC. Vale reiterar que os resumos de congresso incluídos na fase 2 da busca foram usados para recuperar os estudos na íntegra.

3.3.8 Estratégia de busca

A estratégia de busca foi realizada de forma sensível em 26 de março de 2024, utilizando operadores *booleanos* para combinar os vocabulários controlados de cada base de dados e os vocabulários não controlados referentes a população, intervenção e comparadores. A busca não apresentou restrição para data, idioma ou *status* de publicação (resumo ou *full text*). Quando pertinente, foi utilizada a estratégia de truncagem. As estratégias de busca detalhadas das três bases de dados podem ser encontradas no Anexo 4.

3.3.9 Seleção dos estudos

Após a realização das buscas nas três bases de dados eletrônicas, os registros encontrados foram reunidos no *software* EndNote™ para organização e remoção das duplicatas. Em seguida, a seleção dos estudos foi conduzida em duas etapas com o auxílio da ferramenta *Rayyan Intelligent Systematic Review*. Na primeira etapa (fase 1), foi realizada uma triagem inicial para leitura dos títulos e resumos das referências identificadas, a fim de identificar

estudos potencialmente elegíveis. Na segunda etapa (fase 2), houve uma leitura completa dos estudos considerados na primeira triagem, visando uma análise detalhada para determinar sua elegibilidade de acordo com os critérios estabelecidos pelo acrônimo PICOS. Os estudos não selecionados após a leitura na íntegra foram listados no Anexo 5, juntamente com os motivos de exclusão.

3.3.10 Extração dos dados

O processo de extração de dados foi realizado por meio de um formulário padronizado elaborado para este PTC no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). A extração de dados foi realizada por um único pesquisador e posteriormente submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo que as inconsistências foram resolvidas por consenso.

Foram extraídas as seguintes informações dos estudos incluídos: dados bibliográficos (autor e ano); características do estudo (local, número de centros, tamanho da amostra, número de indivíduos em cada braço de tratamento, critérios de inclusão e exclusão do estudo, delineamento do estudo, tempo de seguimento); características do *baseline* da população investigada no estudo (isto é, idade, etnia, tempo de gestação, características clínicas das gestantes e das crianças), características da intervenção (método de administração, posologia, frequência de administração e duração do tratamento), métricas, método de mensuração dos desfechos primários e secundário, dados dos desfechos em todos os tempos de seguimento e esquemas vacinais avaliados (número de indivíduos avaliados e número de eventos).

3.3.11 Avaliação do risco de viés

O risco de viés de ECR foi avaliado por meio da ferramenta *Risk of Bias* da Cochrane, versão 2.0 (RoB 2) (53), que possui cinco domínios de avaliação: 'viés do processo de randomização', 'viés devido a desvios das intervenções pretendidas', 'viés devido a dados faltantes dos desfechos', 'viés na mensuração dos desfechos' e 'viés na seleção dos resultados relatados'. Ao final da análise, foi realizado um julgamento geral do risco de viés em nível do desfecho para cada estudo incluído, os quais podem ser julgados como risco de viés 'baixo', com 'algumas preocupações' ou risco de viés 'alto' (53). A avaliação do risco de viés pelo RoB 2 foi

realizada por um único pesquisador e, posteriormente, submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo que as inconsistências foram resolvidas por consenso.

3.3.12 Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade da evidência foi analisada por meio do sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) permitindo-se a graduação em alta, moderada, baixa ou muito baixa. Foram avaliados os cinco critérios de rebaixamento da certeza no conjunto final da evidência (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, imprecisão e viés de publicação). Também foram avaliados os critérios para elevação da qualidade da evidência (grande magnitude de efeito, gradiente dose-resposta e fatores residuais de confusão). O resultado da qualidade da evidência foi apresentado por meio da tabela sumária da evidência elaborada no software GRADEpro (54). A condução e relato da avaliação da qualidade da evidência seguiu o *handbook* do GRADE (55).

A avaliação da qualidade da evidência foi realizada por um único pesquisador considerando os desfechos primários e secundários priorizados na pergunta de pesquisa (PICOS) e, posteriormente, submetida a um processo de verificação por um investigador independente, sendo que as inconsistências foram resolvidas por consenso. Vale salientar que uma evidência de alta qualidade indica que é improvável que novas pesquisas produzam mudanças substanciais na estimativa de efeito. Por outro lado, evidências muito baixas sugerem que estudos futuros, com delineamentos mais apropriados, podem confirmar ou refutar os efeitos observados anteriormente.

3.3.13 Análise dos dados

Nenhuma análise quantitativa foi planejada (isto é, meta-análise em pares ou de comparação indireta), visto que não há, atualmente incorporada no SUS, nenhuma vacina contra o VSR e há estudos de comparação direta entre a intervenção (isto é, vacina VSR A e B [recombinante] vs. placebo ou não vacinar). Nesse sentido, as informações foram organizadas de forma narrativa e complementadas por estatísticas descritivas (frequências absolutas e relativas e intervalos de confiança), auxiliadas visualmente por quadros para facilitar a compreensão dos dados.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO DAS EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

4.1 Estudos selecionados

Identificou-se um total de 144 referências nas três bases de dados consultadas. Após a eliminação de 17 duplicatas, 127 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a leitura dos títulos e resumos (fase 1), 124 referências foram excluídas devido a não conformidade com os critérios pré-definidos de inclusão no método. Portanto, três referências foram avaliadas para elegibilidade por textos completos (fase 2). Finalmente, um estudo foi considerado elegível e incluído na análise final, sendo referente ao estudo clínico denominado *Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy* (MATISSE) (56). O fluxograma (PRISMA) do processo de seleção de tais estudos está apresentado no Anexo 6. Os estudos excluídos na leitura dos textos completos (fase 2) estão disponíveis no Anexo 5.

4.2 Características do estudo e dos participantes incluídos

4.2.1 Estudo MATISSE (56)

Kampmann *et al.*, (2023) (56) conduziram o estudo denominado MATISSE, um ECR de fase III, multicêntrico, sendo realizado em 18 países, incluindo Estados Unidos da América, África, Argentina, Japão, Taiwan, Espanha, Gâmbia, Países Baixos, Chile, Finlândia, Nova Zelândia, Filipinas, México, Brasil, Dinamarca, Canadá, Austrália e Coreia do Sul, ao longo de quatro temporadas do VSR. O estudo, que envolveu um total de 7.358 participantes, teve como objetivo avaliar a eficácia da vacina VSR A e B (recombinante) contra o VSR em recém-nascidos e crianças até um ou dois anos de idade (56).

Participaram do estudo gestantes saudáveis de até 49 anos (mediana de idade: 29 anos), com gestações entre 24 e 36 semanas no momento da injeção (imunizante ou placebo). A saúde das participantes foi avaliada por meio de histórico médico, exame físico e avaliações clínicas. Todas recebiam cuidados pré-natais padrão, conforme diretrizes locais, incluindo ultrassonografias para detecção de anomalias fetais (realizadas a partir de 18 semanas de gestação) que não revelaram quaisquer anomalias significativas. Também foram documentados resultados negativos para anticorpos de HIV, sífilis e antígeno de superfície da hepatite B antes da randomização. As gestantes foram randomizadas para receber uma dose única de 120 µg da vacina VSR A e B (recombinante), contendo 60 µg de cada antígeno (VSR A e VSR B), ou um placebo.

Os desfechos primários avaliados foram: *i*) doença grave no TRI associada ao VSR que exigiu atendimento médico em bebês nos períodos de 90, 120, 150 e 180 dias após o nascimento; *ii*) doença no TRI associada ao VSR que exigiu atendimento médico em bebês nos períodos de 90, 120, 150 e 180 dias após o nascimento. Os desfechos secundários avaliados foram: *iii*) hospitalização associada ao VSR após 90, 120, 150, 180 e 360 dias após o nascimento, *iv*) EAs gerais nas participantes grávidas e bebês; *vi*) EAs graves nas participantes grávidas e bebês. Reações locais e eventos sistêmicos, incluindo febre, foram registrados por meio de um diário eletrônico durante 7 dias após a vacinação. Para cada participante grávida, incluindo seu bebê, os dados sobre EAs foram coletados a partir do momento do consentimento informado, até 1 mês após a administração da vacina, e os dados sobre EAs graves foram coletados a partir do momento do consentimento informado até 6 meses após o parto.

O Quadro 8 sumariza as principais características do estudo MATISSE (56) incluído no PTC, cujos resultados foram sintetizados de forma descritiva com quadros e figuras (seção 4.4).

Em conjunto, o estudo randomizou 7.392 grávidas, sendo 3.695 participantes no grupo da vacina VSR A e B (recombinante) e 3.697 participantes no grupo do placebo. No entanto, apenas 7.358 grávidas receberam a intervenção e o placebo, sendo 3.682 mulheres no grupo da vacina VSR A e B (recombinante) e 3.676 no grupo do placebo. Das mulheres que receberam a intervenção e o controle (N=7.358), 3.578 tratadas com a vacina VSR A e B (recombinante) e 3.570 deram à luz. Por fim, para fins de eficácia, das gestantes que de fato deram à luz, apenas 2.840 no braço da vacina VSR A e B (recombinante) e 2.843 completaram o ECR. Em relação aos dados sociodemográficos, as gestantes foram recrutadas, em sua maioria, nos Estados Unidos (45%), eram brancas (64%), idade mediana de 29 anos e a gestação mediana foi de 31,3 semanas (24,0 até 36,9 semanas). Entre os bebês participantes, 51% eram do sexo masculino e 94% nasceram a termo (37 até 42 semanas). A adesão ao exame para mensuração da TRI, durante a consulta médica, foi superior a 95%, e em 927 das 971 consultas (incluindo 794 casos de doenças do TRI com assistência médica de qualquer causa no prazo de 180 dias após o nascimento), os bebês cumpriam os critérios para doenças do TRI com assistência médica por qualquer causa (56).

Quadro 8. Características gerais do estudo incluído na revisão sistemática realizada sobre a eficácia e a segurança da vacina VSR A e B (recombinante) em gestantes e nas crianças.

Autor e ano (nome do estudo)	Desenho de estudo (registro)	Local	População	Características dos participantes	Participantes randomizados		Tempo de seguimento
					Vacina VSR A e B (recombinante)	Placebo	
Kampmann <i>et al.</i> , (2023) (56) (MATISSE)	ECR fase 3 (NCT04424316)	Multicêntrico em serviços de saúde de 18 países (EUA, África do Sul, Argentina, Japão, Taiwan, Espanha, Gâmbia, Holanda, Chile, Finlândia, Nova Zelândia, Filipinas, México, Brasil, Dinamarca, Canadá, Austrália e República da Coreia)	Gestantes com idade gestacional de 24 a 36 semanas	Gestantes em cada grupo N	3.682	3.676	1 a 2 anos após o nascimento
				Idade (em anos) na vacinação – mediana (IIQ)	29 (16 até 45)	29 (16 até 47)	
				Idade gestacional (em semanas) na vacinação – mediana (IIQ)	31,3 (24,0 até 36,6)	31,3 (24,0 até 36,9)	
				Bebês (meninos) avaliados n/N (%)	1.816/3568 (50,9)	1.793/3.558 (50,4)	
				Bebês (meninas) avaliados n/N (%)	1.752/3568 (49,1)	1.765/3.558 (49,6)	
				Idade gestacional ao nascer n/N (%)			
				24 a <28 semanas	1/3.568 (<0,1)	1/3.558 (<0,1)	
				28 a <34 semanas	20/3.568 (0,6)	11/3.558 (0,3)	
				34 a <37 semanas	180/3.568 (5,0)	157/3.558 (4,4)	
				37 a <42 semanas	3343/3.568 (93,7)	3356/3.558 (94,3)	
				≥42 semanas	21/3.568 (0,6)	30/3.558 (0,8)	
				*APGAR (escore) mediana (IIQ)	9 (1-10)	9 (2-10)	
				Situação ao nascer n/N (%)			
				Normal	3.172/3.568 (89,9)	3.149/3558 (88,5)	
				Malformação congênita ou anormalidade	174/3.568 (4,9)	203/3.558 (5,7)	
				Outros problemas neonatais	219/3.568 (6,1)	200/3.558 (5,6)	
				Extremo baixo peso ao nascer n/N (%)	1/3.568 (<0,1)	2/3.558 (<0,1)	
Muito baixo peso ao nascer n/N (%)	3/3.568 (<0,1)	6/3.558 (0,2)					
Baixo peso ao nascer n/N (%)	177/3.568 (5,0)	147/3.558 (4,1)					
Atraso no desenvolvimento n/N (%)	12/3.568 (0,3)	10/3.558 (0,3)					

Legenda: IIQ: intervalo interquartil; *APGAR: É uma avaliação padronizada do status de um neonato imediatamente após o nascimento e da resposta aos esforços de reanimação, sendo o padrão ouro para a avaliação de neonatos.

4.3 Avaliação do risco de viés do estudo incluído

A Figura 1 apresenta a avaliação de risco de viés por desfecho do estudo incluído no PTC (56). Os desfechos avaliados foram doença grave do TRI associada ao VSR atendida clinicamente, doença do TRI associada ao VSR atendida clinicamente, hospitalização por VSR, EAs gerais e EAs graves ou sérios (graus 3 e 4). A partir dessas avaliações, julgou-se que o ECR apresenta baixo risco de viés global para todos os desfechos. Sobre essa conclusão, cabem os comentários abaixo, sendo que uma análise mais detalhada de cada domínio está disponível no Anexo 7.

1. Não pareceu haver evidência de desvio das intervenções pretendidas, nem problemas no processo de randomização, visto que foi realizado por processo eletrônico e cegado para pacientes e pesquisadores, por isso o baixo risco nos domínios 1 e 2.
2. Os autores realizaram análise por intenção de tratar modificada para todos os desfechos, reduzindo o viés associado ao domínio 3 do RoB 2.
3. Considerando-se que todos os desfechos foram avaliados por pesquisadores cegados e que as mães participantes da pesquisa também foram cegadas, pode-se considerar que também há baixo risco no domínio 4.
4. Todos os desfechos foram pré-especificados em protocolo previamente registrado, e todas as análises foram realizadas de acordo com um plano pré-especificado, que foi finalizado antes que os dados de resultados não cegos estivessem disponíveis para análises. Desta forma, o domínio 5 foi classificado como baixo risco de viés.

Intenção de tratar modificada	ID único	Estudo	Experimental	Comparador	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
1A	Kampmann, 2023	Vacina VSR	Placebo	Doença grave do trato respiratório inferior associada ao VSR atendida clinicamente	+	+	+	+	+	+	+
1B	Kampmann, 2023	Vacina VSR	Placebo	Doença do trato respiratório inferior associada ao VSR atendida clinicamente	+	+	+	+	+	+	+
1C	Kampmann, 2023	Vacina VSR	Placebo	Hospitalização devido à infecção pelo VSR	+	+	+	+	+	+	+
1D	Kampmann, 2023	Vacina VSR	Placebo	Eventos adversos gerais nas gestantes	+	+	+	+	+	+	+
2D	Kampmann, 2023	Vacina VSR	Placebo	Eventos adversos gerais em bebês	+	+	+	+	+	+	+
3D	Kampmann, 2023	Vacina	Placebo	Eventos adversos graves ou sérios (graus 3 e 4) em gestantes	+	+	+	+	+	+	+
4D	Kampmann, 2023	Vacina VSR	Placebo	Eventos adversos graves ou sérios (graus 3 e 4) em bebês	+	+	+	+	+	+	+

	Baixo risco	D1	Processo de randomização
	Algumas preocupações	D2	Desvios das intervenções pretendidas
	Alto risco	D3	Dados perdidos dos desfechos
		D4	Mensuração do desfecho
		D5	Seleção do resultado reportado

Figura 1. Avaliação do risco de viés por desfecho do ensaio clínico randomizado denominado MATISSE conduzido por Kampmann *et al.*, (2023) (56).

Legenda: (A) Eficácia da vacina para doença grave do TRI associada ao VSR atendida clinicamente; (B) Eficácia da vacina para doença do TRI associada ao VSR atendida clinicamente; (C) Eficácia da vacina para hospitalização por VSR; (D) Segurança.

4.4 Síntese dos resultados por desfecho

A seguir, serão apresentados de forma descritiva, os resultados do ECR denominado MATISSE (56) para os desfechos primários de TRI e hospitalização por VSR em 90, 120, 180 dias após o nascimento, bem como os EAs gerais e EAs nas semanas 90, 120, 180 e 720 nas comparações entre a vacina VSR A e B (recombinante) vs. placebo. Não foram encontrados estudos com a estratégia de não vacinar; nesse sentido, apenas o placebo foi avaliado. Sempre que houver um resultado estatisticamente significativo, este será destacado em negrito. Já para os resultados sem significância estatística, os resultados serão marcados como não significantes ($p = NS$).

4.4.1 Doença grave no TRI associada ao VSR atendida clinicamente

A ocorrência de doença grave do TRI associada ao VSR atendida clinicamente foi avaliada em 90, 120, 150 e 180 dias após o nascimento (Quadro 9). Em todas as avaliações, bebês de mulheres vacinadas apresentaram menos doença grave do TRI do que bebês de mulheres não vacinadas. A eficácia vacinal para este desfecho variou de **81,8% (IC95%: 56,9 a 92; $p < 0,001$)** em 90 dias após o nascimento a **69,4% (IC95%: 49,1 a 81,7; $p < 0,001$)** em 180 dias após o nascimento.

Quadro 9. Resultados da eficácia da vacina contra a infecção pelo VSR, na comparação com placebo, em gestantes vacinadas para o desfecho redução da doença grave do trato respiratório associada ao VSR após 90, 120, 150 e 180 dias do nascimento dos bebês.

Período avaliado	Vacina VSR A e B (recombinante) (N = 3.495)	Placebo (N = 3.480)	Eficácia da vacina	Intervalo de confiança (IC99,5 ou 97,58%)*	Intervalo de confiança GRADE** (IC95%)
90 dias após o nascimento	6 (02%)	33 (0,9%)	81,8%	IC99,5%: 40,6 a 96,3 p<0,001	56,9 a 92,0 p<0,001
120 dias após o nascimento	12 (0,3%)	46 (1,3%)	73,9%	IC97,58%: 44,5 a 85,9 p<0,001	51,1 a 83,2 p<0,001
150 dias após o nascimento	16 (0,5%)	55 (1,6%)	71,0%	IC97,58%: 48,7 a 84,5 p<0,001	50,0 a 83,4 p<0,001
180 dias após o nascimento	19 (0,5%)	62 (1,8%)	69,4%	IC97,58%: 44,3 a 84,1 p<0,001	49,1 a 81,7 p<0,001

(*): IC reportado pelo estudo.

(**): Apresentação adicional do IC95%, conforme utilizado na análise do GRADE.

Fonte: Adaptado de Kampmann *et al.*, (2023) (56).

4.4.2 Doença no TRI associada ao VSR atendida clinicamente

A doença do TRI associada ao VSR atendida clinicamente foi avaliada em 90, 120, 150 e 360 dias após o nascimento (Quadro 10). Em todas as avaliações, bebês de mulheres vacinadas necessitaram menos de atendimento clínico por doença do TRI do que bebês de mulheres não vacinadas. A eficácia vacinal para a doença do TRI associada ao VSR se manteve estável durante o período de acompanhamento, variando de **57,1% (IC95%: 31,3 a 73,5; p <0,001)** em 90 dias após o nascimento a **51,3% (IC95%: 33,6 a 65,0; p<0,001)** em 180 dias após o nascimento.

Quadro 10. Resultados da eficácia da vacina contra a infecção pelo VSR, na comparação com placebo, em gestantes vacinadas para o desfecho redução da doença do TRI associada ao VSR em 90, 120, 150, 180 e 360 dias do nascimento dos bebês.

Período avaliado	Vacina VSR A e B (recombinante) (N = 3.495)	Placebo (N = 3.480)	Eficácia da vacina	Intervalo de confiança (99,17 ou 99,5 ou 97,58%)*	Intervalo de confiança GRADE** (IC95%)
90 dias após o nascimento	24 (0,7%)	56 (1,6%)	57,1%	IC99,5%: 14,7 a 79,8 p<0,001	31,3 a 73,5 p<0,001
120 dias após o nascimento	35 (1,0%)	81 (2,3%)	56,8%	IC97,58%: 31,2 a 73,5 p<0,001	36,2 a 66,5 p<0,001
150 dias após o nascimento	47 (1,3%)	99 (2,8%)	52,5%	IC97,58%: 28,7 a 68,9 p<0,001	33,3 a 83,4 p<0,001
180 dias após o nascimento	57 (1,6%)	117 (3,4%)	51,3%	IC97,58%: 29,4 a 66,8 p<0,001	33,6 a 65,0 p<0,001
360 dias após o nascimento	92 (2,6%)	156 (4,5%)	41,0%	(IC99,17%: 16,2 a 58,9) p<0,001	41,0% (23,6 a 54,0) p<0,001

(*): IC reportado pelo estudo.

(**): Apresentação adicional do IC95%, conforme utilizado na análise do GRADE.

Fonte: Adaptado de Kampmann *et al.*, (2023) (56).

4.4.3 Hospitalização dos bebês associada ao VSR

O desfecho de hospitalização dos bebês associada ao VSR foi avaliado em 90, 120, 150, 180 e 360 dias após o nascimento (Quadro 11). Em todos os tempos de seguimento, bebês nascidos de mulheres vacinadas foram hospitalizados por VSR com menor frequência do que os bebês de mulheres não vacinadas, indicando uma eficácia vacinal que variou de **67,7% (IC95%: 35,0 a 84,2; p = 0,001)** em 90 dias após o nascimento a **56,8% (IC95%: 26,5 a 74,8; p=0,002)** em 180 dias após o nascimento.

Quadro 11. Resultados da eficácia da vacina contra a hospitalização pelo VSR, na comparação com placebo, em gestantes vacinadas para o desfecho redução da hospitalização associada ao VSR após 90, 120, 150, 180 e 360 dias do nascimento dos bebês.

Período avaliado	Vacina VSR A e B (recombinante) (N = 3.495)	Placebo (N = 3.480)	Eficácia da vacina	Intervalo de confiança (IC99,17%)*	Intervalo de confiança (IC95%) GRADE**
90 dias após o nascimento	10 (0,3%)	31 (0,9%)	67,7%	15,9 a 89,5 p=0,001	35,0 a 84,2 p=0,002
120 dias após o nascimento	15 (0,4%)	37 (1,1%)	59,5%	8,3 a 83,7 p=0,002	26,6 a 77,8 p=0,003
150 dias após o nascimento	17 (0,5%)	39 (1,1%)	56,4%	5,2 a 81,5 p=0,003	23,4 a 75,4 p=0,004
180 dias após o nascimento	19 (0,5%)	44 (1,3%)	56,8%	10,1 a 80,7 p=0,001	26,5 a 74,8 p=0,002
360 dias após o nascimento	38 (1,1%)	57 (1,6%)	33,3%	-17,6 a 62,9 p=NS	0,2 a 55,8 p=NS

(*): IC reportado pelo estudo.

(**): Apresentação adicional do IC 95%, conforme utilizado na análise do GRADE.

NS: não significante.

Fonte: Adaptado de Kampmann *et al.*, (2023) (56).

4.4.4 Eventos adversos gerais

A incidência de EAs gerais relatados após um mês da administração da vacina nas gestantes ou um mês após o nascimento dos bebês foi semelhante entre os grupos da vacina e placebo. No grupo vacina, 13,8% das gestantes e 37,1% dos bebês vacinados relataram EAs, enquanto no grupo placebo foram 13,2% das gestantes e 34,5% dos bebês, com a maioria dos EAs sendo classificados como leves ou moderados. Os resultados da comparação das frequências relativas e absolutas entre os grupos de todos os EA gerais observados nas mães após um mês de vacinação e após um mês de nascimento dos bebês estão mostrados no Quadro 46 e Quadro 47 do Anexo 8, respectivamente, mostrando que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos (vacinado vs. placebo).

4.4.5 Eventos adversos graves ou sérios (graus 3 e 4)

A incidência de EAs graves ou sérios (graus 3 e 4) após seis meses da vacinação nas gestantes mostrou-se similar entre os grupos vacinados e placebo. Os EAs mais frequentes foram pré-eclâmpsia (1,8% no grupo da vacina VSR vs. 1,4% no grupo placebo) e síndrome do sofrimento fetal (1,8% no grupo da vacina VSR vs. 1,6% no grupo placebo). Da mesma forma, a incidência de EAs graves em bebês após 24 meses do nascimento foi semelhante entre os dois grupos (22,3% no grupo da vacina vs. 21,6% no grupo placebo). Nenhum EA grave em bebês foi considerado relacionado à vacina, conforme avaliação dos investigadores independentes. Não houve diferenças significantes entre os grupos em relação aos EAs graves.

Os resultados da comparação das frequências relativas e absolutas entre os grupos dos EA graves observados nas mães desde a vacinação até seis meses após o parto, após 24 meses de nascimento dos bebês, EA graves com risco de vida para as mães após um mês da vacinação e para os bebês até um mês do nascimento estão mostrados no Quadro 48, Quadro 49, Quadro 50 e Quadro 51 do Anexo 8, respectivamente, mostrando que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos (vacinado vs. placebo).

4.5 Qualidade da evidência

Conforme previsto no método, a avaliação da qualidade da evidência foi realizada utilizando a ferramenta GRADE. A avaliação foi realizada de forma individualizada considerando-se os desfechos primários e secundários priorizados na pergunta de pesquisa (PICOS) do presente PTC e as comparações da vacina VSR A e B (recombinante) (Quadro 12).

De forma geral, levando-se em consideração todos os desfechos e comparações, a qualidade da evidência foi classificada como alta a moderada para todas as comparações por desfecho entre a vacina VSR A e B (recombinante) vs. placebo ou não vacinar. A evidência para os desfechos hospitalização por VSR e prevenção da doença do TRI associada ao VSR atendida clinicamente foi rebaixada para moderada devido ao domínio de imprecisão. Neste domínio, considerou-se que o limite inferior do IC95% estava abaixo do limiar de eficácia recomendado pela OMS (50% de eficácia para os 3 primeiros meses de vida). Os detalhes sobre a graduação da qualidade da evidência podem ser encontrados no Anexo 9.

Quadro 12. Resumo da qualidade da evidência realizada com a ferramenta GRADE.

Desfechos (Importância)	Vacina VSR A e B (recombinante) vs. placebo
Prevenção da doença grave do trato respiratório inferior associada ao VSR atendida clinicamente (crítico)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Hospitalização por vírus sincicial respiratório (importante)	⊕⊕⊕○ Moderada
Prevenção da doença do trato respiratório inferior associada ao VSR atendida clinicamente (importante)	⊕⊕⊕○ Moderada
EA gerais em gestantes (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta
EA gerais em bebês (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos graves ou sérios (graus 3 e 4) em gestantes (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta
Eventos adversos graves ou sérios (graus 3 e 4) em bebês (importante)	⊕⊕⊕⊕ Alta

4.6 Síntese dos resultados

O Quadro 13 apresenta, de forma resumida, os resultados de eficácia e segurança e qualidade da evidência da vacina VSR A e B (recombinante) vs. placebo, reportados de forma descritiva na seção 4.4. O estudo incluído foi avaliado no contexto da população-alvo do presente PTC, ou seja, gestantes saudáveis, a partir dos resultados apresentados anteriormente na síntese qualitativa dos resultados.

Quadro 13. Síntese dos resultados de eficácia e segurança da vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) na vacinação das gestantes para imunização de bebês pela imunização ativa das gestantes.

Autor, ano	Desenho	Desfechos	Tempo (dias)	Intervenções	Resultados por braço nº de casos (%)	Tamanho do efeito (IC95%) vs. placebo	Direção do efeito	Qualidade da evidência
Kampmann <i>et al.</i> , (2023) (56)	ECR fase III	Doença <u>grave</u> do trato respiratório após o nascimento do bebê	90	Vacina VSR	6 (0,2)	81,8% (56,9 – 92,0)	Favorece vacina VSR	Alta
				Placebo	33 (0,9)			
		Doença <u>grave</u> do trato respiratório após o nascimento do bebê	120	Vacina VSR	12 (0,3)	73,9% (51,1-83,2)	Favorece vacina VSR	Alta
				Placebo	46 (1,3)			
		Doença <u>grave</u> do trato respiratório após o nascimento do bebê	150	Vacina VSR	16 (0,5)	71,0% (50,0-83,4)	Favorece vacina VSR	Moderada*
				Placebo	55 (1,6)			
		Doença <u>grave</u> do trato respiratório após o nascimento do bebê	180	Vacina VSR	19 (0,5)	69,4% (49,1-83,4)	Favorece vacina VSR	Moderada*
				Placebo	62 (1,8)			
		Doença do trato respiratório após o nascimento do bebê	90	Vacina VSR	24 (0,7)	57,1% (31,3-73,5)	Favorece vacina VSR	Moderada*
				Placebo	56 (1,6)			
Doença do trato respiratório após o nascimento do bebê	120	Vacina VSR	35 (1,0)	56,8% (36,2-66,5)	Favorece vacina VSR	Moderada*		
		Placebo	81 (2,3)					
Doença do trato respiratório após o nascimento do bebê	150	Vacina VSR	47 (1,3)	52,5% (33,3-83,4)	Favorece vacina VSR	Moderada*		
		Placebo	99 (2,8)					
Doença do trato respiratório após o nascimento do bebê	180	Vacina VSR	57 (1,6)	51,3% (33,6-65,0)	Favorece vacina VSR	Moderada*		
		Placebo	117 (3,4)					
Doença do trato respiratório após o nascimento do bebê	210	Vacina VSR	70 (2,0)	44,9% (27,0-59,0)	Favorece vacina VSR	Moderada*		
		Placebo	127 (3,6)					
Doença do trato respiratório após o nascimento do bebê	240	Vacina VSR	76 (2,2)	42,9% (25,0-57,0)	Favorece vacina VSR	Moderada*		
		Placebo	133 (3,8)					
Doença do trato respiratório após o nascimento do bebê	270	Vacina VSR	82 (2,3)	40,1% (22,0-54,5)	Favorece vacina VSR	Moderada*		
		Placebo	137 (3,9)					

Autor, ano	Desenho	Desfechos	Tempo (dias)	Intervenções	Resultados por braço nº de casos (%)	Tamanho do efeito (IC95%) vs. placebo	Direção do efeito	Qualidade da evidência
		Doença do trato respiratório após o nascimento do bebê	360	Vacina VSR Placebo	92 (2,6) 156 (4,5)	41,0% (23,6-54,0)	Favorece vacina VSR	Moderada*
		Hospitalização pela infecção pelo VSR	90	Vacina VSR Placebo	10 (0,3) 31 (0,9)	67,7% (35,0-84,2)	Favorece vacina VSR	Moderada*
		Hospitalização pela infecção pelo VSR	120	Vacina VSR Placebo	15 (0,4) 37 (1,1)	59,5% (26,6-77,8)	Favorece vacina VSR	Moderada*
		Hospitalização pela infecção pelo VSR	150	Vacina VSR Placebo	17 (0,5) 39 (1,1)	56,4% (23,4-75,4)	Favorece vacina VSR	Moderada*
		Hospitalização pela infecção pelo VSR	180	Vacina VSR Placebo	19 (0,5) 44 (1,3)	56,8% (26,5-74,8)	Favorece vacina VSR	Moderada*
		Hospitalização pela infecção pelo VSR	360	Vacina VSR Placebo	38 (1,1) 57 (1,6)	33,3% (0,2-55,8)	Sem diferença	Moderada*
		EAs gerais nas gestantes	30	Vacina VSR Placebo	531 (13,8) 485 (13,2)	NS	NS	Alta
		EAs gerais no bebê após o nascimento	30	Vacina VSR Placebo	1.323 (37,1) 1.227 (34,5)	NS	NS	Alta
		EAs graves nas gestantes	180	Vacina VSR Placebo	605 (1,6) 560 (1,5)	NS	NS	Alta
		EAs graves no bebê após o nascimento	720	Vacina VSR Placebo	794 (22,3) 768 (21,6)	NS	NS	Alta

Legenda: VSR: vacina contra o vírus sincicial respiratório; *O limite inferior do intervalo de confiança de 95% está abaixo do limiar de eficácia recomendado pela OMS, sendo de 50%; NS: não significante; EAs: eventos adversos.

4.7 Discussão

Até o presente momento não havia nenhuma vacina contra o VSR registrada no país e; portanto, sem avaliações prévias pelo Comitê de Medicamentos da Conitec. Consequentemente, o DPNI do Ministério da Saúde não dispõe de estratégias de vacinação coletiva contra a infecção pelo VSR no calendário vacinal brasileiro (47).

O palivizumabe, um anticorpo monoclonal, foi incorporado no SUS em 2012 após a recomendação favorável da Conitec (48,49), tornando-se a única opção disponível atualmente para o tratamento da doença causada pelo VSR. Porém, o medicamento possui uma indicação de uso muito restrita no SUS devendo ser utilizado somente durante a sazonalidade do VSR no Brasil (50). Tal indicação restrita foi corroborada pelas estimativas encontradas nas compras públicas do medicamento, pois estimou-se que, em 2022, foram tratados 4.715 bebês com o palivizumabe com um investimento de, aproximadamente, R\$ 179 milhões naquele ano (Anexo 3). No entanto, em 2022, o país registrou mais de 2,6 milhões de crianças nascidas vivas (41); ou seja, para boa parte dos bebês nascidos vivos no Brasil, não há estratégias de prevenção contra as infecções do TRI associadas ao VSR. Adicionalmente, é importante lembrar que 70% a 80% das hospitalizações e mortes associadas ao VSR ocorrem em crianças nascidas a termo e previamente saudáveis (3,37).

Segundo os dados de internação por SRAG divulgados pelo Ministério da Saúde, foram registrados, em 2022, 11.787 casos de internações de crianças entre 0 e 1 ano de idade devido à infecção pelo VSR (Anexo 2). Considerando-se uma coorte retrospectiva de 14 anos de internação registrada no SIH/SUS, utilizando-se CID-10 compatíveis com a doença, estima-se que, em 2022, foram internadas 64.005 crianças entre 0 e 1 ano de idade devido à infecção por VSR em todo o país (Anexo 1 e seção 1.2.2). Desses casos (N=64.005), a taxa de internação em bebês de 0 a 6 meses de vida foi de 63,25% e de 36,75% em crianças entre seis meses e 1 ano de idade. A taxa média de internação na UTI foi de 11,67%, independentemente, da faixa etária (0 a 6 meses e 6 meses a 1 ano). Logo, o conjunto dos resultados (isto é, SRAG, SIH/DATASUS e compras públicas do palivizumabe) demonstraram que existe uma grande parcela de bebês nascidos vivos anualmente no Brasil sem nenhuma estratégia de prevenção das infecções agudas do TRI associadas ao VSR (isto é, existe apenas o manejo das infecções e das internações, mas não existe prevenção da causa).

Dito isso, a vacina VSR A e B (recombinante) é a única estratégia de prevenção de infecções agudas do TRI associada ao VSR disponível no Brasil atualmente. Nesse sentido, para demonstrar a eficácia e a segurança da vacina VSR A e B (recombinante) na redução do número

de casos de infecções agudas do TRI associadas ao VSR, dado o contexto epidemiológico do Brasil, foi construído um PTC, no qual foram empregados critérios de elegibilidade bastante sensíveis. Apesar da busca sensível e ampla, apenas um estudo foi localizado, ou seja, o ECR denominado MATISSE (56). Os resultados do ECR apontaram para resultados estatisticamente significantes na prevenção de doença grave do TRI associada ao VSR (eficácia de 69,4%); doença do TRI associada ao VSR (eficácia de 51,3%) e hospitalização por VSR (eficácia de 56,8%) até 180 dias após o nascimento dos bebês. Como pode ser percebido, esses resultados também são clinicamente significantes, visto que a vacina atingiu o *cutoff* clínico de 50% de eficácia estabelecido pela OMS para prevenção da doença grave por VSR. Dado o contexto da falta de estratégias de prevenção das infecções agudas do TRI associadas ao VSR e o número de casos atribuídos ao VSR do SIH/DATASUS, tais achados possuem uma grande relevância clínica-epidemiológica no contexto do Brasil, pois considerando-se o registro de 64.005 hospitalizações em crianças de até 1 ano de idade (40.482 em bebês com até seis meses), em 2022, a partir dos dados do SIH/DATASUS, a imunização ativa das gestantes poderia evitar 28.095 casos de internação desses bebês em decorrência da infecção pelo VSR, apenas em 2022. Ademais, tomando-se como base a mesma eficácia de 69,4% para o desfecho de doença grave do TRI associada ao VSR (sabendo-se que este desfecho implica, necessariamente, atendimento hospitalar), pode haver uma redução de 5.174 hospitalizações por ano no país em bebês com essa idade, considerando-se as 11.787 internações por RSV em crianças com até 1 ano de idade registrada no SRAG em 2022; sendo que dessas, 63,25% (7.455) foram internações específicas de bebês com até seis meses de vida. Os achados de eficácia do MATISSE e os dados das bases do DATASUS demonstram que os casos evitados de internação são maiores do que o número de bebês tratados com palivizumabe em 2022, por exemplo. Além disso, a imunização ativa das mães permitirá a redução dos casos de doença do TRI provocados pelo RSV, pois essa coorte anual de bebês está sujeita à infecção pelo VSR, com potencial agravamento, hospitalização e óbito, visto a inexistência de uma estratégia de prevenção coletiva da infecção pelo VSR.

Em relação à segurança, os EAs foram similares entre os grupos de tratamento (vacina VSR vs. placebo), sendo em sua maioria de gravidade leve a moderada. A incidência de EAs graves em bebês também foi semelhante entre os grupos, sendo que nenhum EA grave foi relacionado à vacina. Esses achados sugerem um perfil de risco-benefício favorável para a prevenção da infecção por VSR com a vacina VSR A e B (recombinante).

De maneira geral, a qualidade da evidência variou de alta a moderada para todos os desfechos de eficácia e segurança. Consequentemente, os resultados do PTC são robustos. Entretanto, a evidência encontrada e o próprio PTC apresentam algumas limitações: 1) apesar

de uma busca sensível, o PTC localizou apenas um estudo (MATISSE). Nesse sentido, não foi possível realizar descrições quantitativas por meta-análises; 2) a extração dos dados, o julgamento do risco de viés, a qualidade da evidência e a síntese dos resultados foi feita por único pesquisador; porém, foi validada por um segundo pesquisador; 3) o corpo da evidência (MATISSE), foi composto estritamente por dados da vacina VSR A e B (recombinante) vs. placebo, sendo essa a única evidência encontrada na literatura. É importante destacar que, como não há vacina incorporada no SUS para prevenção das infecções pelo VSR em recém-nascidos, as evidências aqui apresentadas e discutidas são de relevância estatística e clínica, como acima comentado.

5 RECOMENDAÇÕES INTERNACIONAIS

5.1 Agências de avaliação de tecnologias em saúde

Foram realizadas buscas utilizando-se o termo “*respiratory syncytial virus vaccine*” em 03 de maio de 2024 por avaliações da vacina VSR A e B (recombinante) nas seguintes Agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde: *National Institute For Care Excellence* (NICE) (Inglaterra), CADTH (Canadá), *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) (Austrália), *Scottish Medicines Consortium* (SMC) (Escócia) e *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG) (Alemanha).

Devido à recente aprovação regulatória da vacina em tais países, não foram identificadas, até o momento, recomendações formais das agências NICE, CADTH, PBAC, SMC e IQWiG (Quadro 14). Na União Europeia (57) e nos Estados Unidos (58), a vacina foi aprovada em agosto de 2023. Na Austrália, a *Therapeutic Goods Administration* (TGA) (59) aprovou o uso da vacina para idosos em março de 2024. Portanto, até o momento, não foram publicados resultados ou recomendações finais sobre este assunto. A agência francesa, *Haute Autorité de Santé* (HAS), recomendou, de forma unânime, a incorporação da vacina Abrysvo® na estratégia de prevenção contra infecções pelo VSR na França. De acordo com seu relatório de recomendação, foi preconizada a imunização em gestantes entre 32 e 36 semanas de gestação (60).

Quadro 14. Resultado da busca por parecer de incorporação de agências de ATS internacionais da vacina VSR A e B (recombinante) para a imunização de bebê por meio da imunização ativa de gestantes.

Agência	Recomendação
NICE (Inglaterra)	Não identificada
SMC (Escócia)	Não identificada
CADTH (Canadá)	Não identificada
IQWiG (Alemanha)	Não identificada
PBAC (Austrália)	Não identificada
<i>Haute Autorité de Santé</i> (HAS)	Incorporação para a prevenção da infecção pelo VSR dos bebês por meio da imunização ativa das gestantes com idade gestacional entre 32 a 36 semanas (60)

5.2 Organizações de saúde pública e sociedades médicas

Por outro lado, diversas organizações e sociedades médicas já se pronunciaram com declarações preliminares sobre a utilização dessa vacina. O Quadro 15 compila as recomendações emitidas por essas entidades.

Quadro 15. Recomendações da vacina VSR A e B (recombinante) por outras organizações e sociedades médicas internacionais.

Agências	Recomendação
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (61,62)	O CDC, por meio do <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> , recomenda a vacinação contra o VSR para gestantes como uma medida preventiva para proteger os bebês de doenças graves associadas ao VSR. A orientação é que as gestantes recebam uma dose única da vacina bivalente VSRpreF da Pfizer (Abrysvo) entre as semanas 32 a 36 de gestação, preferencialmente, de setembro a janeiro, para alinhar com a temporada de maior circulação do vírus.
The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) (63)	O ACOG também apoia a administração de uma dose única da vacina contra o VSR da Pfizer (Abrysvo) para gestantes. A recomendação é que a vacina seja administrada entre as 32 a 36 semanas de gestação, utilizando uma abordagem sazonal.
The American Academy of Family Physicians (AAFP) (64)	A AAFP recomenda o uso a VSRpreF (Abrysvo) para gestantes com 32 a 36 semanas de gestação, usando administração sazonal para prevenir doença grave do trato respiratório inferior associada ao VSR em bebês. A vacina deve ser administrada de setembro a janeiro.
Task Force (65)	<i>The American Academy of Family Physicians; American College of Nurse-Midwives; American College of Obstetricians and Gynecologists; Association of Women’s Health, Obstetric and Neonatal Nurses; National Association of Nurse Practitioners in Women’s Health; and the Society for Maternal-Fetal Medicine</i> apoiam as recomendações do CDC para vacinação durante a gestação para prevenir a doença grave do trato respiratório inferior associada ao VSR em bebês.
Pan American Health Organization (66)	A Organização Pan-Americana da Saúde recomenda o uso da vacina maternal em mulheres grávidas entre 32 e 36 semanas de gestação nos países da América Latina e do Caribe que optem por introduzir essa vacinação.

5.3 Programas Nacionais de Imunização

5.3.1 Argentina

O Ministério da Saúde da Argentina, por meio da Resolução 4.218/2023, aprovou a incorporação da vacina contra o VSR (Abrysvo®) no Calendário Nacional de Vacinação. A decisão foi baseada em uma série de deliberações e evidências que destacam a gravidade das infecções por VSR, especialmente, em lactentes menores de um ano, nos quais é uma causa significativa de hospitalizações e complicações graves (67). A Resolução define que a vacina será administrada a gestantes entre as semanas 32 e 36 de gestação, durante as estações com maior circulação viral, para maximizar a eficácia da imunização (67).

A Argentina utiliza o palivizumabe como uma medida preventiva para controlar o VSR em lactentes prematuros e com cardiopatias, tratando cerca de 3.000 crianças por ano. Contudo, essa estratégia é limitada devido às características específicas do palivizumabe.

Portanto, a nova vacina promete ser um avanço significativo na proteção contra o VSR, oferecendo uma cobertura mais ampla e efetiva (67).

A resolução entrou em vigor no dia 1º de janeiro de 2024, marcando um passo importante na política de saúde pública do país para combater uma das principais causas de doença respiratória em crianças.

5.3.2 Bélgica

O Superior *Health Council*, um órgão consultivo do Ministério da Saúde Pública da Bélgica, recomendou, para o período de 2024-2025, a vacina VSR A e B recombinante (Abrysvo®) para gestantes com previsão de parto entre o início de setembro e o final de março. A vacina materna está aprovada para uso na Europa a partir das 24 semanas de idade gestacional. Contudo, considerando todos os dados disponíveis e o intervalo que deve ser respeitado entre a administração da vacina tríplice bacteriana, a recomendação do órgão é que a janela preferencial para a vacinação materna seja entre 28 e 36 semanas de gestação (68).

Ainda segundo o órgão, para as gestantes com previsão de parto prematuro, resposta imunológica inadequada à vacinação (estado imunocomprometido) ou diminuição da transferência transplacentária de anticorpos, como em pessoas que vivem com infecção pelo HIV ou doenças das membranas, a vacinação materna pode não ser a melhor opção preventiva, devendo ser favorecido o uso de anticorpos monoclonais (68).

5.3.3 Áustria

A vacina materna do VSR foi incorporada no plano nacional de imunização da Áustria. Desde o outono de 2023, essa vacina está disponível e foi aprovada para proporcionar proteção passiva a recém-nascidos por meio da vacinação de gestantes entre a 24ª e a 36ª semanas de gestação. Esse procedimento permite a transferência de anticorpos protetores ao bebê. Recomenda-se que as gestantes recebam uma única dose da vacina Abrysvo®, preferencialmente, entre setembro e março de cada ano (69).

5.3.4 Canadá

No Canadá, a vacina Abrysvo® ainda não foi incluída no plano nacional de imunização. No entanto, o *The National Advisory Committee on Immunization* está atualmente revisando dados sobre esta vacina e prevê atualizar suas recomendações assim que a análise for concluída (70).

5.3.5 Reino Unido

Em junho de 2023, o *Joint Committee on Vaccinations and Immunisations* (JCVI), um comitê consultivo científico estabelecido para orientar o governo do Reino Unido sobre questões de vacinação e imunização, recomendou a implementação de um programa de imunização contra o VSR. O Comitê propôs que a vacinação materna e a administração de anticorpos monoclonais sejam consideradas como estratégia para um programa universal destinado à proteção de neonatos e bebês contra o VSR (71).

O Departamento de Saúde Pública do Reino está em processo final de aquisição da vacina VSR A e B (recombinante) da Pfizer para a imunização das duas populações aprovadas na *European Medicines Agency* (EMA), ou seja, gestantes e pessoas maiores de 74 anos de idade². Assim, a partir das diretrizes do JCVI, a *UK Health Security Agency* e o *National Health Service England* estão trabalhando no desenvolvimento de políticas para um programa expandido de imunização contra o VSR, com o objetivo de proteger tanto crianças quanto idosos (72).

5.3.6 Luxemburgo

Em abril de 2024, o *Conseil Supérieur Des Maladies Infectieuses* de Luxemburgo emitiu sua recomendação para as estratégias de prevenção de infecções pelo VSR (73). Para tal, Abrysvo® foi recomendada como uma das estratégias definidas para a prevenção da infecção pelo RSV em recém-nascidos e bebês nascidos durante o período de alta circulação do VSR (setembro a fevereiro) por meio da vacinação ativa de gestantes saudáveis e sem intercorrências na gravidez e com idade gestacional entre 32 e 36 semanas.

² A publicação do contrato pelo Departamento de Saúde Pública do Reino Unido ainda não foi publicado, mas esta é uma informação obtida pela Pfizer Global diretamente com o governo do Reino Unido.

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

6.1 Apresentação e objetivos

De acordo com os resultados e a discussão apresentados nos capítulos 3 e 4, foi incluído um ECR de fase 3 (estudo MATISSE) (56) que avaliou a eficácia e a segurança da vacina contra VSR vs. placebo em gestantes saudáveis. Em resumo, o estudo mostrou uma redução significativa na prevenção da doença grave do TRI associada ao VSR (eficácia de 69,4%) e da doença do TRI associada ao VSR (eficácia de 51,3%) (desfechos primários do estudo) e hospitalização por VSR (eficácia de 56,8%) (desfecho secundários do MATISSE) até 180 dias após o nascimento do bebê. Esses dados mostram relevância clínica visto que, de acordo com os dados sistematizados do DATASUS (Anexo 1), de todos os casos de internação (enfermaria e UTI) no período de 2010 a 2023, 72,74% correspondem aos bebês com idade entre zero e seis meses de vida vs. 27,26% de crianças entre seis meses e 1 ano de idade. Os resultados do estudo clínico MATISSE também mostraram, de forma estatisticamente significativa, uma redução da doença do TRI associada ao VSR (41,0%) (56).

Dessa forma, considerando-se os desfechos reportados anteriormente e as evidências disponíveis na literatura sobre as consequências da infecção por VSR em bebês e crianças descritas discutidas no PTC (capítulos 3 e 4), elaborou-se uma avaliação econômica para se compreender as consequências clínicas e econômicas da vacinação de gestantes e o consequente reflexo desta prática na proteção dos bebês com as doenças provocadas pela infecção pelo VSR. Assim, conduziu-se uma avaliação econômica do tipo análise de custo-utilidade (ACU), empregando-se uma modelagem do tipo árvore de decisão, no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem *Visual Basic for Applications* (VBA ou macro), com uma planilha padronizada, com o objetivo de se estimar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do uso da vacina VSR A e B (recombinante) em gestantes saudáveis comparado a não vacinação de tais gestantes, na perspectiva do SUS. Esta avaliação foi conduzida seguindo-se as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.

Essa avaliação foi conduzida seguindo-se as Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (74) e da checklist *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS) de 2022 *Task Force Report da International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* (ISPOR) (75). Com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, o Quadro 16 apresenta os aspectos gerais considerados na

elaboração do respectivo modelo econômico, que serão abordados e discutidos de forma detalhada ao longo deste documento.

Quadro 16. Características da avaliação de custo-utilidade da vacina VSR A e B (recombinante).

População-alvo	Gestantes saudáveis e seus respectivos bebês
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante)
Comparadores	Placebo ou não vacinar
Horizonte temporal	Um ano
Taxa de desconto	Não se aplica
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>Quality-adjusted life years</i> - QALY)
Estimativas de efetividade	Doença grave do TRI associada ao VSR Doença do TRI associada ao VSR
Estimativa de custos	Custos médicos diretos relacionados à doença e à imunização com a vacina, isto é, aquisição da vacina, custo de hospitalizações e atendimento médico devido à infecção pelo VSR
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Árvore de decisão
Análises de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado Probabilística – Método de Monte Carlo
Pressupostos do modelo	Todos os pressupostos do modelo estão descritos de forma detalhada na seção 6.4

6.2 Método

6.2.1 População-alvo

Para estimar a população-alvo, foram utilizados os dados da linha de base do estudo clínico MATISSE (56), ou seja, o modelo considerou gestantes, com idade gestacional no momento da vacinação de 31,3 semanas (IIQ: 24,0 até 36,6), sem comorbidades e com 29 anos de idade (IIQ: 16 até 45). Do ponto de vista dos bebês, a coorte foi composta por uma proporção equivalente entre bebês meninos e meninas (isto é, 50% para cada sexo), sendo todos os indivíduos simulados considerados saudáveis ao nascer, sendo acompanhados quanto ao desenvolvimento da doença causada pelo VSR.

6.2.2 Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, a vacina deverá ser ofertada por meio do PNI, sob a coordenação nacional do DPNI, da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde.

6.2.3 Intervenção

A intervenção avaliada foi a vacina VSR A e B (recombinante) na posologia prevista na bula, ou seja, imunização por meio de um esquema vacinal composto de uma dose única de 120 mcg (0,5 mL) da vacina (44).

6.2.4 Comparador

Como explicado anteriormente na subseção 3.3.4 do capítulo 3, o DPNI do Ministério da Saúde não dispõe de estratégias de vacinação contra a infecção pelo VSR no calendário vacinal brasileiro (47), visto que até o momento, não havia nenhuma vacina contra o VSR registrada no país. Além disso, o protocolo de uso do palivizumabe (50) é restrito e só deve ser utilizado durante a sazonalidade do VSR no Brasil. Nesse sentido, uma vez que não há, atualmente, estratégias de proteção aos lactentes e crianças menores de 2 anos de idade nascidos vivos no Brasil, o comparador definido foi não vacinar (nenhuma intervenção), sendo utilizados os dados do braço placebo do estudo clínico MATISSE (56).

6.2.5 Horizonte temporal

O modelo foi desenvolvido com o horizonte temporal de um ano. A definição do horizonte temporal considerou o perfil da condição clínica e as evidências disponíveis na literatura, que demonstram que bebês no primeiro ano de vida estão mais susceptíveis à desenvolvimento de doença e doença grave do TRI por VSR e, conseqüentemente, com maior probabilidade de serem hospitalizados em decorrência da infecção pelo VSR (76–78). Corroborando com esta premissa, na média do período de 2020 a abril de 2024, 87,2% (IC95%: 85,9 – 88,6) dos registros de internação por VSR registrados na base do SRAG ocorreram em crianças na faixa etária entre 0 e menores de 1 ano de idade (ver Anexo 2).

6.2.6 Taxa de desconto

Considerando o horizonte temporal adotado de um ano, não foram aplicadas taxas de desconto para custos e desfechos, pois de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde de 2014, a taxa de desconto é somente utilizada em análises com horizonte temporal superior a um ano (74,79).

6.2.7 Desfechos da avaliação econômica

Os resultados para os custos foram expressos em unidade monetária (real, R\$). Os desfechos clínicos considerados para a análise de custo-utilidade foram mensurados em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-adjusted life years* – QALY), sendo estimada a RCEI para a vacina em comparação à não vacinação (Equação 1).

$$RCEI = \frac{Custo_{vacina} - Custo_{sem\ vacina}}{Efetividade_{vacina} - Efetividade_{sem\ vacina}}$$

Equação 1. Definição da fórmula utilizada para o cálculo da razão de custo efetividade incremental.

6.2.8 Escolha do método de modelagem

Para escolher o modelo utilizado na presente avaliação econômica, foi realizada uma revisão rápida da literatura sobre modelos econômicos desenvolvidos no contexto de avaliações tecnológicas para a prevenção e profilaxia contra VSR (Anexo 10). Verificou-se que modelos de árvore de decisão são frequentemente aplicados para avaliar estratégias relacionadas à vacinação e suas consequências de curto e médio prazos. De maneira geral, a maioria dos estudos econômicos de profilaxia e prevenção de doença do VSR avaliou o impacto das intervenções em bebês (vacinação de forma isolada ou uso de anticorpos monoclonais isoladamente ou as intervenções de forma combinada) na ocorrência de atendimentos médicos, hospitalização, UTI e/ou morte associadas ao VSR em modelos estáticos de árvore de decisão (80–89).

Os resultados da revisão rápida corroboram com o guia da OMS para padronização de avaliações econômicas de programas de imunização (90), pois modelos estáticos são recomendados para avaliar vacinas que não apresentam efeito indireto na transmissão ou que

apresentam probabilidade de alterar a susceptibilidade à infecção em pessoas que não foram imunizadas. Assim, um modelo estático de árvore de decisão foi o método escolhido para esta ACU. Além de estar alinhado com a maioria dos estudos econômicos identificados (Anexo 10) (80–89), esta escolha considera que a vacinação do VSR é um evento que ocorre apenas uma vez (durante a gestação), e as consequências a serem avaliadas não são recorrentes (isto é, necessitar ou não de atendimento médico/hospitalização por doença do TRI por VSR).

As orientações da OMS sugerem ainda que, se as probabilidades de infecção, transmissão ou recuperação diferirem substancialmente entre grupos populacionais pequenos, devem ser considerados modelos de simulação baseados no indivíduo. Entretanto, no contexto da prevenção à doença do TRI por VSR, os bebês serão imunizados de forma passiva através da vacinação das gestantes e, por isso, assume-se que a imunidade coletiva, a transmissão entre as gestantes e as consequências para a população geral (isto é, não gestantes) não sejam relevantes para a modelagem. Assim, modelos de população dinâmica ou microssimulação não foram considerados para esta análise. Segundo o guia da OMS, os resultados de um modelo estático, para a vacinação contra VSR em gestantes, são robustos e confiáveis para a tomada de decisão VSR (90).

Parte dos modelos econômicos identificados na revisão da literatura incorporaram outros desfechos de longo prazo relacionados à doença por VSR durante a infância (91–97). Estes estudos avaliaram, para além dos desfechos de atendimento médico e hospitalização por infecções, a ocorrência de sequelas pelo contato com VSR na infância, como asma. De fato, diversos estudos epidemiológicos ao redor do mundo confirmam a associação entre infecções e bronquiolite por VSR nos primeiros meses de vida e o desenvolvimento de asma durante a infância (76–78). O aparecimento de sibilância é comumente observado na infância, e apresenta evolução variável, com períodos sintomáticos, intercalados com períodos assintomáticos. Episódios de sibilos frequentes caracterizam os lactentes sibilantes e estão relacionados a um maior risco de desenvolvimento de asma tardia e, por isso, infecções por VSR que causam sibilância e hospitalizações na infância, constituem um importante fator de risco para o desenvolvimento da asma (77).

No entanto, nem todos os bebês que apresentaram a sibilância na infância serão pacientes asmáticos no futuro, pois grande parte dos quadros de sibilância são resolvidos durante a infância sem sequelas a longo prazo, sendo que diversos outros fatores podem estar relacionados ao desenvolvimento da asma, uma vez que a fisiopatologia da asma e o exato mecanismo causal com o VSR não foram totalmente elucidados até o momento (76–78). Ademais, na maior parte dos casos, o diagnóstico da asma em crianças será confirmado somente

após os cinco anos de idade, devido à dificuldade em diferenciar bronquiolite de asma, de realizar testes de função pulmonar em idades precoces, dentre outros aspectos clínicos (98).

Do ponto de vista do tratamento da asma no SUS, o PCDT para o manejo da asma publicado pelo Ministério da Saúde (99) define, como critérios de inclusão, pessoas com asma com mais de quatro anos de idade; dessa forma, os tratamentos medicamentosos para asma incorporados no SUS não estão disponíveis para a população que se pretende avaliar (bebês até um ano de vida), dificultando a estimativa dos custos relacionados aos estados de saúde de bebês sibilantes e asmáticos.

Estudos identificados na literatura que avaliaram o impacto da profilaxia de VSR na ocorrência de sequelas, modelaram este desfecho ocorrendo uma vez, e não se alterando até o fim do horizonte temporal, geralmente, de cinco ou seis anos (92,100,101), ou em outros casos, *lifetime* (102,103). Neste dossiê, considerou-se que esta premissa não é coerente com a característica transitória/recorrente da história natural da asma, sendo mais evidenciado em modelos Markovianos do que em árvores de decisão. Portanto, a escolha metodológica de modelar o impacto das intervenções até a ocorrência de hospitalizações e mortes por VSR no curto prazo também pode ser observada na grande maioria dos estudos de custo-efetividade identificados na revisão rápida da literatura (Anexo 10) (80–87,89,104,105), já que as evidências para estes desfechos são mais robustas e menos susceptíveis a erros sistemáticos. Dito isso, espera-se que a robustez dos resultados seja aumentada, ao passo que evita incorporar incertezas de modelar as ocorrências de sequelas de longo prazo na vida dos bebês.

6.2.8.1 Estrutura do modelo econômico

Conforme mencionado anteriormente, o modelo foi definido após a realização de uma revisão rápida na literatura (Anexo 10). Assim, o modelo simula uma coorte hipotética de gestantes saudáveis vacinadas contra o VSR ou não vacinadas e acompanha a evolução dos bebês, do nascimento até o horizonte temporal de um ano.

Para ambos os braços da árvore de decisão (ou seja, bebês imunizados pela vacinação ativa da mãe e bebês não imunizados pela vacinação ativa da mãe), foram estimadas as probabilidades de ocorrer: 1) doença grave do TRI associada ao VSR atendida clinicamente; 2) doença não-grave do TRI associada ao VSR atendida clinicamente; ou 3) de não ter doença do TRI associada ao VSR. Em seguida, os bebês imunizados pela vacinação ativa das mães ou não, percorrendo a árvore de decisão no ramo da doença grave do TRI associada ao VSR, poderiam ter uma probabilidade de ocorrer atendimento médico, da seguinte maneira: 1) atendimento

hospitalar, ou seja, UTI ou enfermaria ou; 2) atendimento no ambiente ambulatorial. Já no ramo da doença não-grave do TRI associada ao VSR atendida clinicamente, o bebê pode somente cursar para o atendimento ambulatorial. Em todos os ramos da árvore de decisão, os bebês poderiam ter uma probabilidade de sobreviver ou morrer como nó terminal. Estas probabilidades se basearam nas definições e nos resultados dos desfechos primários do estudo MATISSE (56) reportados anteriormente no PTC (capítulos 3 e 4). A partir da sistematização e utilização dos dados de mundo real disseminados pelo DATASUS (método descrito no Anexo 1) e do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), que serão descritos em detalhes nas seções a seguir, foram estimadas as probabilidades de o bebê sobreviver ou morrer nos nós terminais. A representação esquemática da árvore de decisão está mostrada na Figura 2.

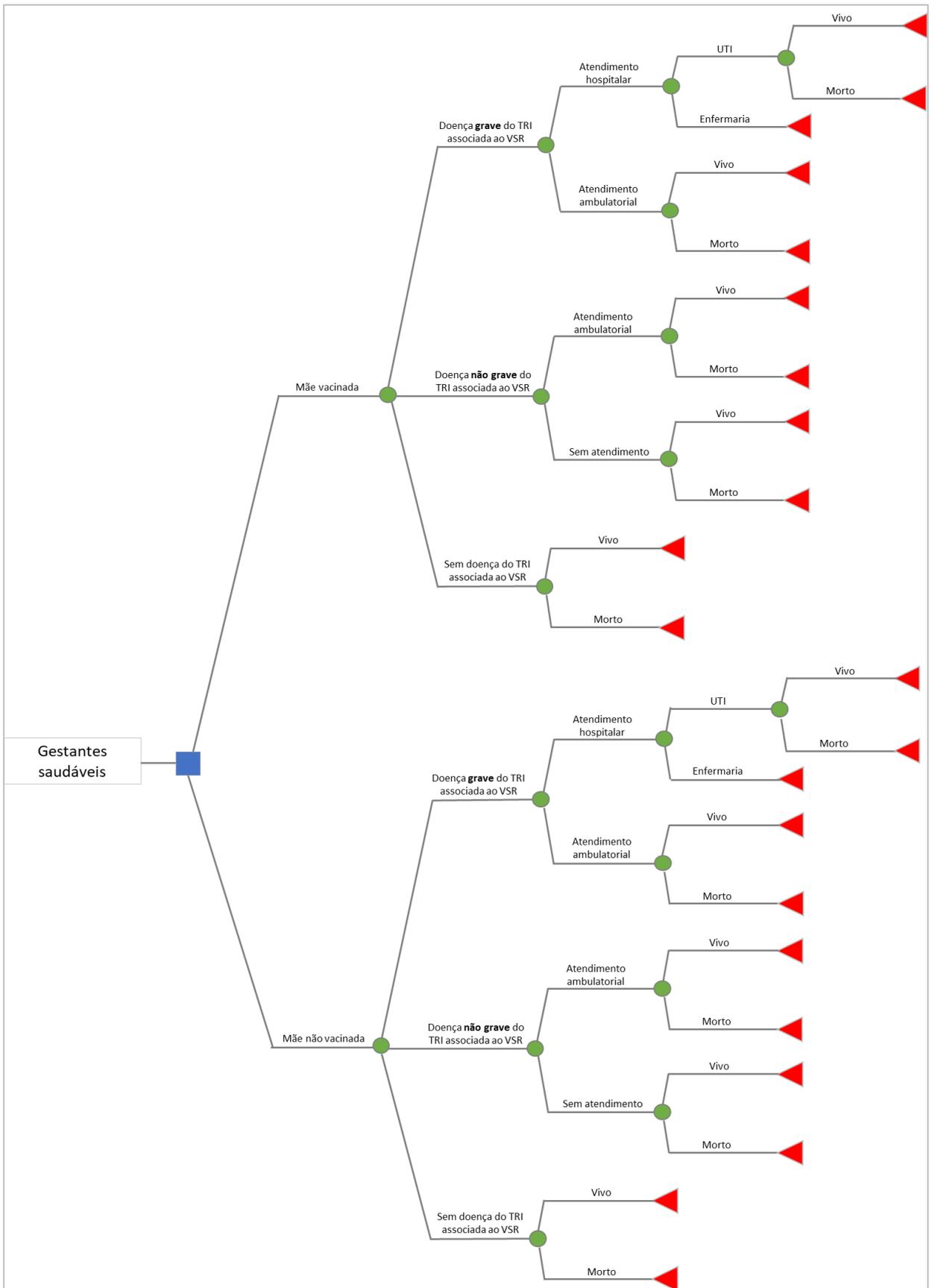


Figura 2. Modelo de árvore de decisão representando a vacinação ativa de gestantes com a vacina VSR A e B (recombinante) para a imunização de bebês.

6.2.9 Fontes de dados, probabilidades e parâmetros de efetividade

6.2.9.1 Probabilidade de desenvolver a doença grave e não-grave do TRI pelo VSR

Para os bebês nascidos de mulheres vacinadas e não vacinadas, a probabilidade de desenvolverem doença grave e não grave do TRI por VSR atendida clinicamente foi extraído do ECR MATISSE (56), descrito no PTC (capítulo 4). Foram utilizadas as probabilidades de doença grave e não-grave após 180 dias do nascimento, uma vez que este *time point* foi o desfecho primário no ECR. A doença não-grave foi estimada pelo total de pacientes com doença do TRI atendido clinicamente, subtraído pelo total de pacientes com doença grave.

A partir desta probabilidade, foi utilizada a equação de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) (106) para ajuste ao horizonte temporal do modelo (365 dias, um ano) (Equação 2).

$$p = 1 - \exp(-rt)$$

Equação 2. Equação para converter uma probabilidade de um período para outro.

Também utilizando dados do ECR MATISSE (56), estimou-se a probabilidade desses atendimentos clínicos por doença do TRI ocorrerem no contexto ambulatorial ou exigirem hospitalização. De acordo com a definição do desfecho de doença do TRI por VSR atendida clinicamente, assumiu-se de forma conservadora, que todos os pacientes com a doença não grave seriam atendidos em ambulatório. Já para os pacientes com doença grave do TRI, a probabilidade de o atendimento médico ocorrer no contexto hospitalar ou na enfermaria foi calculada pela razão do número de hospitalizações por VSR pelo total de pacientes com doença no TRI associada ao VSR atendida clinicamente, dados esses obtidos do ECR MATISSE (56). O Quadro 17 apresenta os valores absolutos e as probabilidades estimadas para 365 dias para intervenção e comparador.

Quadro 17. Probabilidades de ocorrência dos eventos de interesse (doença grave e não grave do TRI por VSR atendidas clinicamente e hospitalizações por VSR) utilizadas no modelo de custo-utilidade para intervenção e comparador.

Desfecho	Número de participantes com o desfecho em 180 dias		Probabilidade estimada em 365 dias (%) (IC95%)	
	Vacina VSR A e B (recombinante) (N=3.495)	Placebo (N=3.480)	Vacina VSR A e B (recombinante)	Placebo
Total de casos da doença do TRI em 180 dias	57	117	-	-

Doença <u>grave</u> do TRI em 180 dias	19	62	1,10 (0,71 - 1,72)	3,58 (2,80-4,57)
Doença <u>não-grave</u> do TRI em 180 dias	38	55	2,19 (1,60-3,00)	3,18 (2,46-4,11)
Hospitalizações por VSR	19	44	56,05 (40,35-71,64)	61,58 (50,58-72,03)

Legenda: VSR, vírus sincicial respiratório; TRI: trato respiratório inferior

6.2.9.2 Probabilidade de internação na enfermaria ou UTI por doença grave relacionada ao VSR

Dada a gravidade dos casos da doença grave do TRI em neonatos e a possibilidade de complicações, as hospitalizações de bebês por doença do TRI associada ao VSR podem ocorrer em enfermaria ou em UTI, e este aspecto pode representar grande impacto financeiro ao sistema público de saúde. Assim, para estimar a probabilidade da ocorrência de internações em UTI por doença relacionada ao VSR, foram analisadas as bases dos ambientes hospitalar e ambulatorial do DATASUS no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023 para a caracterização dos atendimentos hospitalar e ambulatorial de crianças entre 0 e 1 ano de idade devido à infecção pelo VSR (Anexo 1). Além disso, como foram usados CID-10 específicos e inespecíficos do VSR, a base SRAG foi utilizada para ajustar o percentual dos casos provocados pelo VSR nos últimos 5 anos, sendo observada a sazonalidade mês a mês do VSR no Brasil (Anexo 2). O Quadro 18 a seguir apresenta o número e a proporção de hospitalizações corrigidas pela base SRAG relacionadas ao VSR em crianças com até um ano de idade que ocorreram em UTI ou enfermaria, com base nos dados sistematizados de hospitalizações por VSR no SUS.

Quadro 18. Taxa de utilização de UTI em pacientes menores de um ano hospitalizados por VSR.

Tipo de hospitalização	Total de internações	Taxa (%)	IC95% (%)	Fonte
UTI	70.290	8,36	8,30 - 8,42	DATASUS – SIH (ver anexo 1)
Enfermaria	770.142	91,64	91,48 - 91,58	DATASUS – SIH (ver anexo 1)
Total	840.432	-	-	DATASUS – SIH (ver anexo 1)

Legenda: IC95%: intervalo de confiança de 95%; UTI: unidade de terapia intensiva.

6.2.9.3 Probabilidade de morte ou sobrevivência

A probabilidade de morte para crianças sem atendimento médico por doença relacionada ao VSR foi estimada com base na mortalidade entre zero e um ano de idade da Tábua de Mortalidade do IBGE de 2022 (107).

Para as crianças que tiveram doença do TRI associada ao VSR, foi realizada uma revisão rápida da literatura para identificar estudos que reportaram a probabilidade de morte e

taxa de fatalidade intra-hospitalar por TRI associada ao VSR (Anexo 10). Todavia, todas as revisões sistemáticas com meta-análise identificadas e incluídas, reportaram taxas de mortalidade e fatalidade por VSR variando entre 0,1% e 6,6%. Nesse sentido, todos os resultados encontrados na literatura foram inferiores à mortalidade da população geral entre zero e um ano de idade reportado pelo IBGE no Brasil, sendo de 12,84 por 1.000 crianças (0,013). Portanto, considerou-se que seria inadequado utilizar as estimativas identificadas na literatura e, na ausência de dados mais acurados no contexto do Brasil, assumiu-se a mesma mortalidade para todos os braços da árvore da Tábua de Mortalidade do IBGE de 2022 (107) (Quadro 19).

Quadro 19. Probabilidade de morte para crianças sem doença por VSR e após doença do TRI associada ao VSR.

Desfecho	Probabilidade de morte	Fonte
População geral entre 0 e 6 anos (crianças sem atendimento médico por VSR)	12,84 por 1.000 crianças (0,013)	IBGE (2022) (107)
Crianças com doença do TRI associada ao VSR (atendidas ambulatorialmente, hospitalizadas em UTI e enfermaria)	12,84 por 1.000 crianças (0,013)	

Legenda: VSR, vírus sincicial respiratório; UTI, unidade de terapia intensiva; TRI, trato respiratório inferior.

6.2.9.4 Qualidade de vida (medida de utilidade)

Os dados de utilidade são usados no modelo para o cálculo dos desfechos de QALY, que representam um fator de qualidade de vida (QV) em uma escala que parte do 0 (zero), equivalente a morte, indo até o 1 (um), que representa um indivíduo em pleno estado de saúde.

Para localizar os dados de utilidade em crianças com doença associada ao VSR, foi realizada uma revisão rápida da literatura, sendo que o método, resultados e discussão estão apresentados no Anexo 10. Em resumo, foram localizadas 24 publicações relativas a avaliações econômicas que reportaram, basicamente, os dados de utilidade obtidos dos estudos primários publicados por Greenough *et al.*, (2004) (108) e Hodgson *et al.*, (2020) (109). Como tais estudos não responderam, adequadamente, à pergunta de pesquisa POS elaborada para a busca dos estudos por meio da revisão rápida, foram realizadas buscas manuais a partir das referências das 24 publicações recuperadas. Nesse sentido, foram incluídas as utilidades reportadas na tese desenvolvida por Roy (2014) (110), cuja justificativa da utilização de tal estudo está apresentado no Anexo 10.

Assim, na ausência de estimativas robustas dos valores de utilidade para bebês saudáveis, a utilidade foi assumida como 1 para bebês sem doença associada ao VSR, sendo essa a premissa utilizada nas avaliações econômicas localizadas por meio da revisão rápida

apresentada no Anexo 10. Para informar os valores de utilidade de pacientes com VSR atendidos clinicamente, hospitalizados em UTI e enfermaria, utilizou-se os dados de decréscimo de utilidade (desutilidade) reportados por Roy (2014) (110) (as características do estudo e os principais resultados estão mostrados no Quadro 63 no Anexo 10), no qual a utilidade e preferências relativas à saúde para diferentes gravidades de infecção pelo VSR foram estimadas pelos métodos de *time trade-off* (TTO) e *best-worst scaling* (BWS). A utilidade de qualquer perfil de saúde é igual a 1 menos a desutilidade. Os valores de utilidade aplicados ao modelo, assim como os limites inferiores e superiores, estão apresentados no Quadro 20.

Quadro 20. Valores de utilidade e desutilidade usados no modelo de custo-utilidade para crianças com e sem a doença por VSR.

Estado de saúde	Desutilidade	Desvio padrão	Valor de utilidade final no caso base	Fonte
Sem VSR, sem hospitalização	-	-	1,0	Premissa
Atendimento ambulatorial por VSR	0,160	0,02	0,840	Roy (2014) (110)
Hospitalização por VSR	0,410	0,03	0,590	Roy (2014) (110)
Admissão em UTI*	0,595	0,03	0,405	Roy (2014) (110)

* Adotou-se a média dos valores de desutilidade estimados no estudo de Roy (2014) para os estados de saúde de admissão em UTI e intubação e admissão em UTI e uso de aparelhos de respiração assistida (BIPAP).

6.2.10 Limiar de custo-efetividade adotado

Em consonância com o relatório “O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS” publicado em 2022 (111), foi considerado o limiar de custo-efetividade (LCE) de R\$ 40.000,00 por QALY.

6.3 Estimativas de custos e utilização de recursos

Foram contabilizados os recursos de saúde associados à aquisição da vacina VSR A e B (recombinante), do atendimento médico e da hospitalização em UTI e enfermaria devido à doença do TRI associada ao VSR. A estimativa desses custos está detalhada na sequência.

6.3.1 Preço para incorporação da vacina do VSR A e B (recombinante)

Os preços da vacina RSV A e B (recombinante), incluindo preço proposto para a sua incorporação no SUS, estão apresentados no Quadro 21. O preço unitário (por dose) proposto pela empresa corresponde a um desconto de, aproximadamente, 69,62% sobre o Preço Fábrica sem impostos e de 61,29% sobre o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos.

Quadro 21. Preços da vacina VSR A e B (recombinante), incluindo o preço proposto para a sua incorporação no SUS.

Tecnologia	Apresentação	Posologia	Preços unitários sem impostos*		
			PF	PMVG	Preço para incorporação
Vacina VSR A e B (recombinante) Abrysvo®	120 mcg pó liofilizado para solução injetável com diluente	Dose única de 0,5 mL após reconstituição	R\$ 855,90	R\$ 671,62	R\$ 260,00

Legenda: PF: Preço Fábrica em impostos publicado pela CMED em julho de 2024; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) sem impostos publicado pela CMED em julho de 2024. *Preço isento de impostos (ICMS e Pis/Cofins) por tratar-se de aquisição direta da Pfizer internacional; VSR, vírus sincicial respiratório.

É importante salientar que a vacina VSR A e B (recombinante) contém todos os impostos (ou seja, ICMS e Pis/Cofins), visto que não está inserida em nenhuma lista oficial de desoneração. Todavia, é fundamental deixar claro que o preço proposto para a incorporação e utilizado nos modelos econômicos (ACU e AIO) estão **sem impostos**, porque a empresa propõe que a vacina seja adquirida por meio da importação direta da Pfizer internacional, a mesma modalidade já praticada para outros medicamentos e vacinas da companhia incorporados no SUS e adquiridos de forma centralizada pelo Ministério da Saúde. Nesse sentido, o custo de aquisição da vacina VSR A e B (recombinante), via importação direta, será sem impostos (ICMS e Pis/Cofins). **Todavia, se alguma aquisição ocorrer por meio da Pfizer Brasil, devem ser aplicados os respectivos impostos (ICMS e Pis/Cofins) sobre o preço apresentado no Quadro 21, enquanto a vacina não for inserida nos respectivos convênios oficiais de desoneração.**

6.3.2 Custo da hospitalização na UTI e na enfermaria por doença grave relacionada ao VSR

Os custos de atendimento médico hospitalar (enfermaria e UTI) devido à doença associada ao VSR foram obtidos por meio de um estudo de microcusteio do tipo *bottom-up*, na perspectiva do SUS, conduzido no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (HMVSC) na cidade de São Paulo, no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023 (coorte retrospectiva de 3 anos e 11 meses), com emprego do método de custeio por absorção e utilização de dados secundários. O método detalhado do microcusteio está apresentado no Anexo 11.

Os resultados do microcusteio demonstraram que, em média, na faixa etária entre 0 e 12 meses de idade, o custo médio por dia internação na enfermaria foi de R\$ 2.157,35, sendo contabilizados cerca de 39 internações hospitalares no período analisado. Em relação aos dias internados na enfermaria, os bebês passaram um tempo médio de permanência (TMP) de 3,85 dias (IC95%: 3,35-4,33). Assim, o custo total, baseado na média de dias internados na enfermaria e no custo médio diário, foi de R\$ 8.297,42 (IC95%: R\$ 7.200,51 - R\$ 9.394,20) para as crianças na faixa etária de 0 a 12 meses. Já para os dias internados na UTI, para esta mesma faixa etária, o TMP foi 9,45 dias (IC95%: 8,46-10,45). Baseado no TMP e no custo médio de internação por dia, o custo total da internação na UTI foi R\$ 33.548,69 (IC95%: R\$ 29.871,67 - R\$ 37.225,70). Todos esses custos utilizados no modelo estão resumidos no Quadro 22, sendo que os detalhes metodológicos e resultados estão mostrados no Anexo 11.

Quadro 22. Custos relacionados às hospitalizações por doença do TRI associada ao VSR em crianças de zero a 12 meses de idade, com base no estudo de microcusteio.

Evento	Nº de atendimento	Custo médio (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite superior (R\$)	Fonte
Custo hospitalização em enfermaria por VSR	39	R\$ 8.297,42	R\$ 7.200,51	R\$ 9.394,20	Microcusteio (Anexo 11)
Custo hospitalização em UTI por VSR	192	R\$ 33.548,69	R\$ 29.871,67	R\$ 37.225,70	Microcusteio (Anexo 11)

Legenda: UTI, Unidade de Terapia Intensiva; VSR: vírus sincicial respiratório

6.3.3 Custo ambulatorial da doença não-grave relacionada ao VSR

O custo ambulatorial do manejo da doença não grave devido à infecção pelo VSR foi obtido pelos dados disseminados pelo DATASUS, a partir da base ambulatorial (SAI/SUS), cujos métodos estão descritos no Anexo 1. Assim, o Quadro 23 apresenta o custo médio empregado no modelo, assim como os limites inferiores e superiores, os quais foram estimados com base nos intervalos interquartílicos.

Quadro 23. Custos relacionados aos atendimentos ambulatoriais devido à doença não grave do TRI associada ao VSR em crianças de zero a 12 meses de idade, com base nos dados disseminados pelo DATASUS.

Evento	Nº de pacientes	Custo médio (R\$)	Limite inferior (R\$)	Limite superior (R\$)	Fonte
Custo ambulatorial do atendimento por VSR	701	R\$ 7,97	R\$ 1,00	R\$ 11,00	SIA/SUS (Anexo 1)

6.4 Pressupostos do modelo

Dada a necessidade de simplificação da realidade em parâmetros mensuráveis de custo e efetividade, a construção do modelo assumiu alguns pressupostos:

- Sabe-se que a TRI, causada pelo VSR, é de natureza aguda; porém, o estudo MATISSE (52) verificou a efetividade da vacina contra o VSR em oito momentos do *follow-up*, sendo: 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 e 360 dias para alguns desfechos. No entanto, para o desfecho da doença grave e não-grave, o *time point* no ECR foi de 180 dias. Dito isso, foi utilizada a equação de Briggs para obtenção das probabilidades para o horizonte temporal do modelo de 365 dias (1 ano);
- A doença do TRI causada pelo VSR está associada a um risco quase triplicado do desenvolvimento de asma se a infecção ocorrer nos primeiros três anos de vida dos bebês (19). Como o diagnóstico da asma ocorre somente após os quatro anos de idade (antes disso tem-se o conceito de bebê chiador), sendo que o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêutica (PCDT) para o manejo da asma do Ministério da Saúde recomenda o tratamento somente em crianças acima de quatro anos de idade (89), e como a RSV é um evento agudo, não se justifica a inclusão da asma no modelo de árvore de decisão.
- Como as vacinas contra o VSR não apresentam efeito indireto na transmissão ou probabilidade de alterar a susceptibilidade à infecção em pessoas que não foram imunizadas, assumiu-se que a imunidade coletiva, a transmissão entre as gestantes e as consequências para a população geral (isto é, não gestantes) não sejam relevantes para a modelagem. Assim, modelos de população dinâmica ou microssimulação não foram considerados para esta análise (87);
- Assumiu-se de forma conservadora que todos os pacientes com a doença não-grave seriam atendidos em ambulatório;
- Na ausência de dados mais acurados no contexto do Brasil para a mortalidade específica causada pelo VSR em bebês, assumiu-se a mesma mortalidade por todas as causas da Tábua de Mortalidade do IBGE. Ou seja, bebês vacinados e não vacinados teriam a mesma probabilidade de morrer por todas as causas;
- A utilidade da linha de base foi assumida como 1 para todos dos bebês saudáveis sem VSR da coorte hipotética; ocorrendo perda de utilidade (desutilidade) no caso da doença provocada pelo VSR;

- Os custos de internação na enfermaria e UTI foram calculados por meio de um estudo de microcusteio na perspectiva de um hospital público de São Paulo, empregando-se a metodologia proposta na Diretriz Metodológica de Microcusteio aplicadas a Avaliações Econômicas em Saúde (112).
- Como os custos sistematizados por microcusteio sistematiza, também, os custos dos pacientes que tiveram óbito pelo VSR, o modelo não considerou, explicitamente, os custos de fim de vida.
- Assumiu-se que ambas as coortes hipotéticas do modelo (gestantes vacinadas e não vacinadas) consumiram, de forma equivalente, custos e consequências do uso do palivizumabe (46). Dessa forma, não foram estimados os custos e os desfechos relacionados ao uso desse medicamento;
- Não foram considerados custos com tratamento de EAs em decorrência da vacinação uma vez que os dados de segurança reportados anteriormente neste PTC descrevem que a incidência de EAs gerais e graves em gestantes e bebês foi semelhante entre os grupos avaliados (vacina e placebo), e que nenhum EA grave em bebês foi considerado relacionado à vacina (56);
- Não foram considerados os custos logísticos para armazenamento e administração da vacina, visto que a rede do SUS já está estruturada.

6.5 Análises de sensibilidade

Considerando a amplitude de valores, seus limites inferiores e superiores e suas respectivas distribuições de probabilidade descritas no Quadro 24, foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) do tipo unidirecional (cenários) e probabilística (PSA) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados e a confiabilidade e robustez dos resultados da ACU. Todas as análises foram conduzidas com uso do *software* Microsoft Excel® e a linguagem VBA (macro) em uma planilha padronizada.

6.5.1 DSA

As mesmas variáveis incluídas na PSA (descrita abaixo) foram, também, consideradas na DSA unidirecional utilizando os intervalos de confiança mínimos e máximos, quando disponíveis, ou variação arbitrária de $\pm 20\%$ para valores de entrada. Para a escolha do percentual de 20% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas

para os parâmetros incluídos na análise (Quadro 24). Esses resultados foram apresentados na forma de gráficos de tornado acompanhados de análise descritiva.

6.5.2 PSA

Para a PSA, foram executadas 1.000 iterações de Método Monte de Carlo (MMC) em que todos os parâmetros variaram, obedecendo as seguintes funções de distribuição: distribuição beta para probabilidades relacionadas à eficácia e utilidade, e distribuição gama para custos. Os resultados da PSA foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais (Quadro 24).

Quadro 24. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística e probabilística no modelo de análise de custo-utilidade.

Parâmetros	Estimativa pontual	Mínimo	Máximo	Distribuição	Fonte
Probabilidade de doença grave VSR - VACINA	1,10	0,71	1,72	Beta	ECR MATISSE (56)
Probabilidade de doença não grave VSR - VACINA	2,19	1,60	3,00	Beta	ECR MATISSE (56)
Probabilidade de doença grave VSR - PLACEBO	3,58	2,80	4,57	Beta	ECR MATISSE (56)
Probabilidade de doença não grave VSR - PLACEBO	3,18	2,46	4,11	Beta	ECR MATISSE (56)
Probabilidade hospitalização por VSR - VACINA	56,05	40,35	71,64	Beta	ECR MATISSE (56)
Probabilidade hospitalização por VSR - PLACEBO	61,58	50,58	72,03	Beta	ECR MATISSE (56)
Proporção de hospitalização em UTI por VSR	8,36	8,30	8,40	Beta	Dados de mundo real DATASUS SIH (Anexo 1)
Probabilidade morte hospitalização na enfermaria	0,0128	0,010	0,015	Beta	Dados de mundo real DATASUS SIH (Anexo 1)
Probabilidade morte pós UTI	0,0128	0,010	0,015	Beta	Tábua de mortalidade IBGE (idade 0 anos)
Probabilidade morte geral (sem atendimento por VSR)	0,0128	0,010	0,015	Beta	Tábua de mortalidade IBGE (idade 0 anos)
Custo vacina	R\$ 260,00	-	-	Gama	Preço para incorporação proposto pelo demandante
Custo ambulatorial atendimento por VSR	R\$ 7,97	1,00	11,00	Gama	Dados de mundo real DATASUS SIA (Anexo 1)
Custo hospitalização em UTI por VSR	R\$ 33.548,69	R\$ 29.871,67	R\$ 37.225,70	Gama	Microcusteio (Anexo 11)
Custo hospitalização enfermaria por VSR	R\$ 8297,42	7200,51	9394,20	Gama	Microcusteio (Anexo 11)
Utilidade linha de base	1,00	0,800	1,000	Beta	Premissa
Utilidade atendimento ambulatorial	0,840	0,820	0,860	Beta	Roy (2014) (113)
Utilidade hospitalização	0,590	0,560	0,620	Beta	Roy (2014) (113)
Utilidade admissão UTI	0,405	0,375	0,435	Beta	Roy (2014) (113)

Legenda: VSR, vírus sincicial respiratório; UTI, unidade de terapia intensiva; TRI, trato respiratório inferior.

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

7.1 Caso-base

Os resultados da ACU produziram estimativas de custo e efetividade para a coorte hipotética de gestantes saudáveis e seus respectivos bebês, sendo que os principais resultados para a análise do caso -base estão sumarizados no Quadro 25. No horizonte temporal de um ano, a vacina VSR A e B (recombinante) proporcionou ganho de 0,010 QALY e foi capaz de evitar 15,543 hospitalizações por 1.000 gestantes vacinadas, com incremento de R\$ 103,51. Isto resulta em uma RCEI de R\$ 9.810,10 por QALY ganho. Esses resultados demonstram que a vacina VSR A e B (recombinante) para uso na prevenção da doença grave e não-grave do TRI causada pelo VSR em bebês por imunização ativa em gestantes, é custo-efetiva na perspectiva do SUS a um LCE de R\$ 40.000/QALY proposto pelo Ministério da Saúde (111).

Quadro 25. Resultados da análise de custo-utilidade no caso-base na comparação entre a vacina VSR A e B (recombinante) e não vacinar para prevenção da doença grave do TRI causada pelo VSR em crianças por imunização ativa em gestantes.

	Custo (R\$)	QALY	RCEI (R\$/QALY)
Vacina VSR A e B (recombinante)	R\$ 324,35	0,980	
Não vacinar	R\$ 229,81	0,971	R\$ 9.810,10
Incremental	R\$ 94,54	0,010	

Legenda: QALY, Anos de vida ajustado por qualidade; RCEI, Razão de custo-efetividade incremental.

7.2 DSA

Os resultados da DSA para a comparação entre a vacina VSR A e B (recombinante) e não vacinar para prevenção da doença do TRI causada pelo VSR em crianças por imunização ativa em gestantes estão apresentados na Figura 3. Na análise, o parâmetro de maior incerteza foi a probabilidade de desenvolver doença grave do TRI para o grupo placebo, seguido pelo custo do atendimento ambulatorial por VSR. Entretanto, em todos os cenários avaliados, a RCEI permaneceu dentro do LCE de R\$ 40.000 por QALY ganho, sugerido pelo Ministério da Saúde (111).

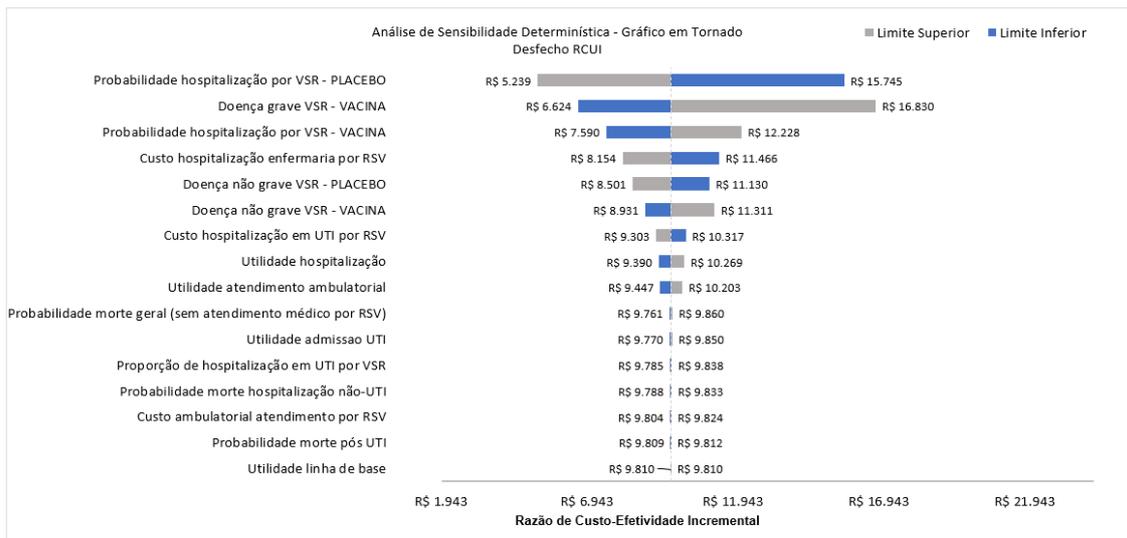


Figura 3. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados do modelo de custo-utilidade que comparou a vacina VSR A e B (recombinante) com a estratégia de não vacinar na prevenção da doença do TRI causada pelo VSR em bebês por meio da imunização ativa em gestantes.

7.3 PSA

Os resultados da PSA (1.000 iterações pelo MMC) para a comparação entre a vacinação das gestantes com a vacina VSR A e B (recombinante) e a não vacinação desta população estão apresentados na Figura 4, que indica o respectivo plano de custo-utilidade incremental. Os resultados mostram que 99,6% das interações permaneceram como alternativa custo-efetiva com uma RCEI/QALY média de R\$11.360,60; portanto, nenhuma variável incerta do modelo influencia os resultados do caso-base. Em outras palavras, os resultados de 1.000 iterações pelo MMC continuam dentro do LCE de R\$ 40.000,00/QALY proposto pelo Ministério da Saúde (111).

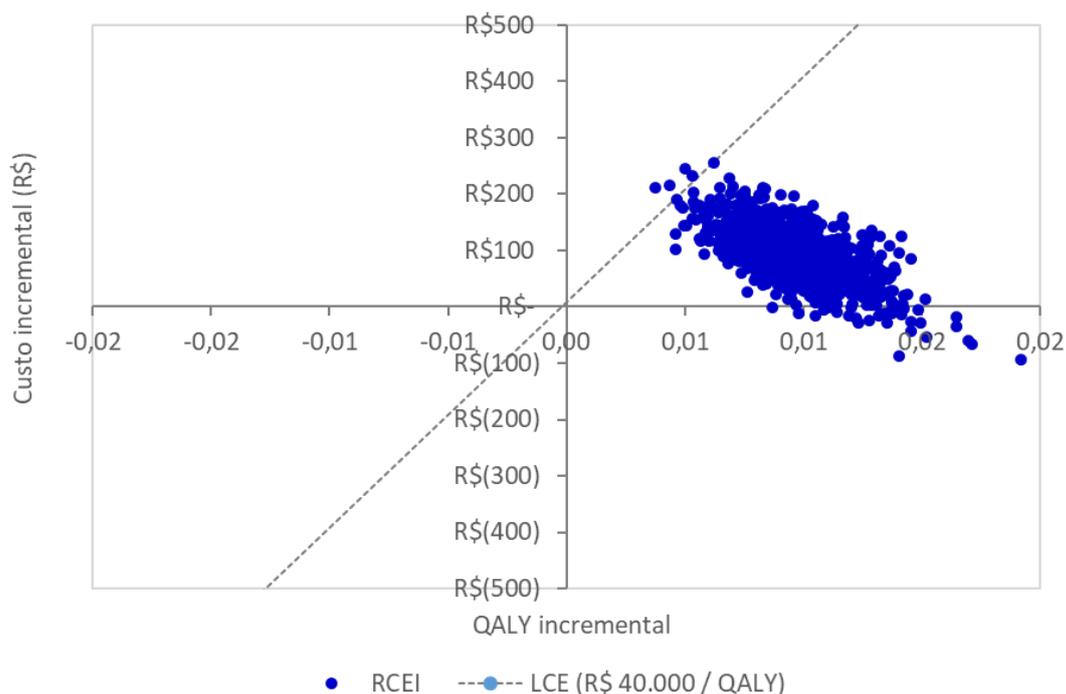


Figura 4. Análise de sensibilidade probabilística avaliando a influência das variáveis de probabilidade e custo nos resultados do modelo de custo-utilidade que comparou a vacina VSR A e B (recombinante) com a estratégia de não vacinar na prevenção da doença do TRI causada pelo VSR em bebês por meio da imunização ativa em gestantes.

7.4 Discussão

Conforme explicado anteriormente, a infecção pelo VSR é uma das principais causas de bronquiolite e pneumonia na infância em todo o mundo, com impacto especialmente relevante em bebês durante o primeiro ano de vida (6,38–40). Assim, foi construído um modelo de árvore de decisão para avaliar os custos e consequências em termos de QALY da prevenção da doença do TRI e da doença grave do TRI causada pelo VSR em bebês por meio da imunização ativa em gestantes. Essa modelagem é bem difundida na literatura, inclusive com modelos semelhantes publicados para avaliação de tecnologias empregadas na profilaxia e prevenção de doenças provocadas pelo VSR (80–87,89,104,105).

Os dados de efetividade inseridos no modelo são oriundos do ECR MATISSE (56), sendo que o modelo considerou a redução da doença não grave e grave do TRI associada ao VSR nos bebês nascidos de mães vacinadas ativamente com a vacina VSR A e B (recombinante) na comparação dos bebês nascidos de mães não vacinadas; além de considerar, também, a probabilidade de atendimento em ambiente hospitalar (enfermaria ou UTI) quando da presença ou não da doença grave ou não grave do TRI. Ou seja, a partir de uma coorte hipotética de mães

vacinadas e não vacinadas, o modelo avaliou as consequências clínicas e econômicas para os bebês, desde o nascimento até um ano de vida.

Conforme amplamente discutido no PTC (capítulos 3 e 4), a vacina mostrou uma redução significativa na prevenção da doença grave do TRI associada ao VSR e da doença do TRI associada ao VSR e hospitalização por VSR até 180 dias após o nascimento do bebê na comparação com o placebo (56). Como as consequências clínicas e econômicas foram medidas entre o nascimento até um ano de vida dos bebês após a vacinação da mãe, a efetividade da vacina em 180 dias foi extrapolada para 365 dias por meio da equação de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) (106). Os resultados mostraram, em 365 dias, que há uma menor probabilidade de ocorrência da doença grave do TRI na comparação com a não vacinação (1,10% vs. 3,58%, respectivamente) e da doença não grave do TRI (2,19% vs. 3,18, respectivamente). Do ponto de vista da doença grave do TRI, a probabilidade de hospitalização (UTI e enfermaria) também foi menor no grupo dos bebês vacinados na comparação com a não vacinação (56,05% vs. 61,58%, respectivamente).

Esses achados da ACU demonstram a relevância clínica de se evitar um caso da infecção grave do TRI pelo VSR com a vacinação massiva da população, pois de acordo com os dados sistematizados do DATASUS, de todos os casos de internação (enfermaria e UTI), no período entre 2010 e 2023, cerca de 72,74% correspondem aos bebês com idade entre zero e seis meses de vida. Além disso, considerando-se os registros de internação por VSR na base da SRAG, na média do período de 2020 a abril de 2024, 87,2% ocorreram em crianças na faixa etária entre 0 e menores de 1 ano de idade. Além disso, os dados sistematizados do SIH/DATASUS mostram que a taxa média de internação na UTI é de 11,44% nos bebês com idade entre zero e seis meses de vida e de 4,32%. Essa taxa de internação na UTI pode ser até mais expressiva, podendo chegar a 79% em bebês com idade entre zero e seis meses de vida, de acordo com o microcusteio desenvolvido na perspectiva do HVMSC na cidade de São Paulo. Ou seja, esses dados de mundo real confirmam os achados da literatura que indicam que a infecção pelo RSV é a principal causa de internação em crianças, especialmente, naquelas menores de um ano de idade (2–5). Vale salientar que se os dados de hospitalização (enfermaria e UTI) do microcusteio fossem usados no modelo, os resultados seriam *cost-saving*.

Os principais custos inseridos no modelo, ou seja, os custos relativos à internação em enfermaria e UTI devido à infecção pelo VSR foram obtidos por microcusteio, cujo método seguiu as orientações da Diretriz Metodológica de Microcusteio aplicadas a Avaliações Econômicas em Saúde (112). Portanto, considerando-se apenas os aspectos relativos aos custos,

a prevenção dos casos da doença do TRI provocados pelo VSR por meio de uma estratégia de vacinação das mães já se mostra extremamente economicamente vantajosa do ponto de vista de estratégia de saúde pública para o Ministério da Saúde. Por exemplo, considerando-se o preço proposto para a incorporação da vacina VSR A e B (recombinante), os custos de internação na enfermaria de uma criança menor de 1 ano de idade seriam suficientes para vacinar, aproximadamente, 32 gestantes, chegando a 129 gestantes quando se considera os custos de uma criança internada na UTI.

Assim, o modelo desenvolvimento pôde captar a efetividade da vacina na redução dos casos não grave e grave da doença provocada pelo VSR em bebês e prever os custos envolvidos para os bebês nascidos de mães vacinadas na comparação com aqueles nascidos de mães não vacinadas. Os resultados do caso base mostraram ganhos de efetividade em termos de QALY (0,010) com um custo incremental de R\$ 94,54, resultando em uma RCEI/QALY de R\$ 9.810,10; ou seja, a vacina pode ser considerada custo-efetiva a um LCE de R\$ 40.000,00 por QALY proposto pelo Ministério da Saúde. As análises de sensibilidade (DSA e PSA) corroboraram com este resultado, demonstrando que nenhuma variável inserida no modelo foi capaz de alterar o cenário custo-efetivo da vacina. Cumpre ressaltar que a RCEI/QALY pode estar subestimada, visto que a análise apresentada não incorporou potenciais benefícios a longo prazo da vacinação de gestantes contra o VSR, como a redução do risco de desenvolver asma.

Por fim, é importante destacar que, sabidamente, os modelos econômicos apresentam limitações, sendo que tais limitações devem ser avaliadas criticamente no contexto das avaliações e na tomada de decisão. Para dar transparência ao modelo desenvolvido, todos os pressupostos foram apresentados e discutidos, sendo que algumas limitações e incertezas merecem destaque. Os resultados da efetividade da ACU são advindos de apenas um ECR, apesar do estudo MATISSE ter incluído mais de 7 mil gestantes que, conhecidamente, é um grupo de participantes com muita dificuldade para recrutamento. Além disso, as probabilidades para o desenvolvimento de doença não grave e grave do TRI provocado pelo VSR em 365 dias foi ajustada pela equação de Briggs, Claxton e Sculpher (2006) para o horizonte temporal do modelo (106), a partir dos dados de 180 dias do ECR MATISSE. O modelo não considerou a probabilidade da intervenção reduzir os casos de asma na infância, apesar do VSR estar associado a um risco quase triplicado de desenvolvimento de asma, especialmente, se a infecção ocorrer nos primeiros três anos de vida (21). Contudo, esse pressuposto deixa o modelo mais conservador, ou seja, ao não considerar a redução dos casos de asma nesta população, os custos evitados com a vacinação das gestantes serão menores. Apesar dos custos da internação na enfermaria e na UTI terem sido estimados por um estudo de microcusteio, o estudo foi

conduzido em apenas um hospital público de SP e que pode não representar a média dos custos dos hospitais brasileiros. Por outro lado, o microcusteio permitiu visualizar a jornada de um paciente internado com doença provocada pelo VSR, tornando-se este método mais robusto, por exemplo, do que um macrocusteio realizado com os valores de procedimentos compatíveis na Tabela de Procedimentos do SUS.

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1 Apresentação e objetivos

De acordo com os resultados e a discussão apresentados nos capítulos 3 e 4 do PTC, os achados dos ECR de fase 3 (MATISSE) demonstraram que os bebês nascidos de mulheres vacinadas apresentaram uma redução significativa na prevenção da doença grave do TRI associada ao VSR, da doença do TRI associada ao VSR a nas hospitalizados por causadas pelos VSR até 180 dias após o nascimento do bebê. Vale salientar que os resultados do seguimento mais longo de 360 dias também apresentaram resultados estatisticamente significantes para o desfecho redução da doença do TRI associada ao VSR (56).

Com base nas evidências apresentadas, foi desenvolvida uma ACU na perspectiva do SUS, descrita nos capítulos 6 e 7, cujos resultados demonstram que a vacina VSR A e B (recombinante), para uso na prevenção da doença grave e não-grave do TRI causada pelo VSR em bebês por imunização ativa em gestantes, é custo-efetiva na perspectiva do SUS a um LCE de R\$ 40.000/QALY proposto pelo Ministério da Saúde (111). A avaliação econômica é uma ferramenta eficiente utilizada por formuladores de políticas de saúde e financiadores de saúde para a alocação de recursos e seleção dos melhores investimentos para recursos financeiros limitados. Todavia, como a ACU não se destina a responder às questões específicas de financiamento da vacina VSR A e B (recombinante) em avaliação no presente dossiê, foi realizada uma análise de impacto orçamentário (AIO), na perspectiva do SUS, para estimar as consequências orçamentárias da incorporação da vacina VSR A e B (recombinante) na prevenção da doença grave e não-grave do TRI causada pelo VSR em bebês por imunização ativa em gestantes.

Assim, foi elaborado um modelo estático no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), em linguagem VBA (macro), com uma planilha padronizada. A AIO considerou os custos diretos relacionados à aquisição da vacina, bem como as consequências econômicas de vacinar ou não vacinar a população, conforme demonstrado nas evidências e na ACU descritas anteriormente. O modelo seguiu todas as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (114). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e a transparência, os principais aspectos da AIO foram sumarizados de forma semelhante à estrutura do CHEERS (2023) da ISPOR para avaliações econômicas (75), conforme mostrado no Quadro 26.

Quadro 26. Características da análise de impacto orçamentário.

População-alvo	Mulheres saudáveis gestantes (sem comorbidades)
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante)
Comparadores	Placebo ou não vacinar
Horizonte temporal	5 anos
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário
Estimativa dos custos	Custos médicos diretos oriundos da ACU, isto é: <ul style="list-style-type: none">• Custos médicos diretos relacionados à vacina• Casos evitados da doença grave do TRI associada ao VSR e doença do TRI associada ao VSR• Casos evitados de hospitalização na uti e na enfermaria• Casos evitados de atendimento ambulatorial
Moeda	Reais (R\$)
Modelo escolhido	Estático
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado
Pressupostos do modelo	<ul style="list-style-type: none">• A população elegível foi definida por demanda aferida por meio da uma regressão linear dos dados de nascidos vivos obtidos do SINASC, para o período de 2015 a 2021• Devido as perdas resultantes de abortos espontâneos e subnotificações, foi acrescido 10% ao número original de gestantes estimado a partir do SINASC• Como até o momento não havia nenhuma vacina contra o VSR registrada no país, para a taxa de cobertura da vacina VSR, foram considerados os dados disponibilizados pelo PNI para a vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis - acelular (dTpa) em gestantes (cobertura de 46,95%)• Como não há nenhuma vacina incorporada no SUS atualmente conta o VSR, foi adotada a premissa de 100% <i>market share</i> da vacina desde o primeiro ano da sua incorporação;• Para a presente AIO, não foi realizada análise de sensibilidade probabilística (PSA)

8.2 Métodos

8.2.1 Estimativas dos parâmetros

Os valores dos parâmetros utilizados no modelo são baseados, predominantemente, em dados disseminados pelo DATASUS e no estudo do microcusteio (Anexo 1 e Anexo 11, respectivamente), além dos custos oriundos da ACU. Na sequência, os métodos e resultados empregados para o desenvolvimento da AIO, além das análises de sensibilidade, estão descritos e comentados.

8.2.2 População elegível

Em linha com a pergunta de pesquisa definida previamente pelo acrônimo PICOS (apresentada e discutida no PTC) e, conseqüentemente, com a ACU, a AIO considerou gestantes, com idade gestacional no momento da vacinação de 31,3 semanas (IIQ: 24,0 até 36,6), sem comorbidades e com 29 anos de idade (IIQ: 16 até 45). Do ponto de vista dos bebês, a coorte foi composta por uma proporção equivalente entre bebês meninos e meninas (isto é, 50% para cada gênero), sendo que todos os indivíduos simulados foram considerados saudáveis ao nascer, sendo acompanhados em relação ao desenvolvimento da doença causada pelo VSR. Na sequência estão apresentados os métodos para a definição da população elegível.

8.2.2.1 Nascidos vivos no país e estimativa das gestantes elegíveis

Para estimar o número de nascidos vivos para o período de cinco anos do impacto orçamentário (2025-2029), foi realizada uma regressão linear no Excel a partir dos dados dos anos obtidos do SINASC (41) no período de 2015 a 2022 (Figura 5). Além disso, devido as perdas resultantes de abortos espontâneos e subnotificações, foi adicionado ao montante estimado, uma taxa de 10% nas gestantes a serem vacinadas. Esta estratégia de estimativa do número de gestantes foi identificada em busca manual nos sites governamentais, em documento emitido pela Equipe de Programas - Departamento de Promoção da Saúde/SAPS/MS com vistas a orientar os municípios em relação ao número aproximado de gestantes beneficiárias do Programa Auxílio Brasil (PAB) a serem identificadas em cada vigência (115).

Neste sentido, o Quadro 27 mostra as gestantes elegíveis à imunização com a vacina VSR A e B (recombinante) no período de cinco anos da AIO.

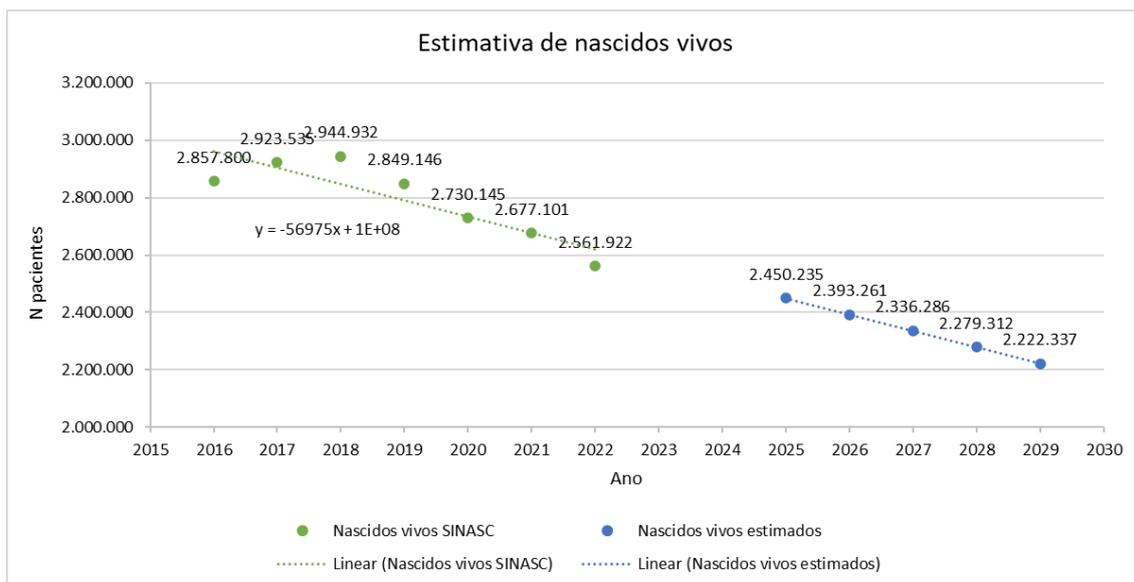


Figura 5. Estimativa de número de nascidos vivos entre 2025-2029 a partir de regressão linear dos dados obtidos no SINASC.

Quadro 27. Estimativa do número de gestantes elegíveis para a vacinação com a vacina VSR A e B (recombinante) .

Variável	2025	2026	2027	2028	2029
Nascidos vivos estimados	2.450.235	2.393.261	2.336.286	2.279.312	2.222.337
Número estimado de gestantes (+10%)	2.474.738	2.417.193	2.359.649	2.302.105	2.244.560

8.2.2.2 Cobertura vacinal

A partir do número estimado de gestantes (Quadro 27), aplicou-se uma taxa de cobertura vacinal de 46,95% com base na série histórica da cobertura vacinal da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis - acelular (dTpa) em gestantes. Esse percentual corresponde à média de cobertura da vacina no período de 2018 a 2022, de acordo com os dados disseminados pelo DATASUS, via TABNET, sendo que o método de extração desses dados está mostrado no Anexo 11. Em análise de sensibilidade (descrita a seguir), a estimativa pontual do parâmetro foi variada no limite superior em até 100%, ou seja, considerou-se que todas as gestantes saudáveis seriam vacinadas, de forma ativa, com a vacina VSR A e B (recombinante). Com base nesses dados, o número estimado de gestantes a serem vacinadas no período de cinco anos da AIO está apresentado no Quadro 27.

Quadro 28. Estimativa do número de gestantes a serem vacinadas com a vacina VSR A e B (recombinante).

	2025	2026	2027	2028	2029
Número estimado de gestantes	2.474.738	2.417.193	2.359.649	2.302.105	2.244.560
Cobertura vacinal (46,95%)	1.161.889	1.134.872	1.107.855	1.080.838	1.053.821
População elegível à vacinação	1.161.889	1.134.872	1.107.855	1.080.838	1.053.821

8.2.3 Perspectiva da análise

Foi adotada a perspectiva do SUS como fonte pagadora de serviços de saúde, visto que, caso seja incorporado, a vacina deverá ser ofertada por meio do Programa Nacional de Imunizações (PNI), sob a coordenação nacional do Departamento do PNI, da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde.

8.2.4 Intervenção

A intervenção avaliada foi a vacina VSR A e B (recombinante) na posologia prevista na bula, ou seja, imunização por meio de um esquema vacinal composto de uma dose única de 120 mcg (0,5 mL) da vacina (44).

8.2.5 Comparador

Como explicado na subseção 3.3.4 do capítulo 3 e na subseção 6.2.4 do capítulo 6, o DPNI do Ministério da Saúde não dispõe de estratégias de vacinação contra a infecção pelo VSR no calendário vacinal brasileiro (47), visto que até o momento, não havia nenhuma vacina contra o VSR registrada no país. Além disso, o protocolo de uso do palivizumabe (50) é restrito e só deve ser utilizado durante a sazonalidade do VSR no Brasil. Nesse sentido, o comparador definido foi não vacinar (nenhuma intervenção), sendo utilizados os dados do braço placebo do estudo clínico MATISSE (56).

8.2.6 Horizonte temporal

Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AIO publicado pelo Ministério da Saúde (114), o horizonte temporal da análise é de cinco anos.

8.2.7 Taxa de desconto

Seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AIO publicado pelo Ministério da Saúde (114), não foram aplicadas taxas de desconto nesta avaliação.

8.2.8 Participação de mercado (*market share*)

Como explicado na subseção 8.2.5 da presente AIO, o cenário atual, no qual não há vacinação para gestantes contra o VSR, foi comparado a um cenário proposto com um *market share* de 100% da vacina VSR A e B (recombinante) (Quadro 29). Essa premissa foi embasada no fato de que as vacinas incorporadas no contexto do PNI são adquiridas de forma centralizada e distribuídas com cobertura para todo o território nacional, estando disponível para a utilização de toda a população elegível.

Quadro 29. Participação do mercado de vacinas contra o VSR em gestantes, no cenário sem a vacina VSR A e B (recombinante).

Tecnologia	2025	2026	2027	2028	2029
Vacina VSR A e B (recombinante)	0%	0%	0%	0%	0%
Não vacinar	100%	100%	100%	100%	100%

Quadro 30. Participação do mercado de vacinas contra o VSR em gestantes, no cenário com a vacina VSR A e B (recombinante).

Tecnologia	2025	2026	2027	2028	2029
Vacina VSR A e B (recombinante)	100%	100%	100%	100%	100%
Não vacinar	0%	0%	0%	0%	0%

Assim, quando aplicado o *market share* definido na população estimada no Quadro 28, o Quadro 31 e o Quadro 32 mostram a população que realmente será tratada no SUS no cenário com e sem a vacina VSR A e B (recombinante) em cinco anos, respectivamente.

Quadro 31. Número de gestantes vacinadas, no cenário sem a vacina VSR A e B (recombinante).

Tecnologia	2025	2026	2027	2028	2029
Vacina VSR A e B (recombinante)	0	0	0	0	0
Não vacinar	1.161.889	1.134.872	1.107.855	1.080.838	1.053.821
Total	1.161.889	1.134.872	1.107.855	1.080.838	1.053.821

Quadro 32. Número de gestantes vacinadas, no cenário com a vacina VSR A e B (recombinante).

Tecnologia	2025	2026	2027	2028	2029
Vacina VSR A e B (recombinante)	1.161.889	1.134.872	1.107.855	1.080.838	1.053.821
Não vacinar	0	0	0	0	0
Total	1.161.889	1.134.872	1.107.855	1.080.838	1.053.821

8.3 Custos

Os custos de aquisição da vacina VSR A e B (recombinante) para a AIO são os mesmos descritos na subseção 6.3 da ACU. Para refletir de forma mais realista o cenário de incorporação, a AIO considerou os custos referentes ao atendimento médico pela doença grave do TRI associada ao VSR e doença do TRI associada ao VSR, hospitalização na UTI e na enfermaria, do atendimento ambulatorial e própria aquisição da vacina VSR A e B (recombinante) oriundos dos resultados da ACU. Ou seja, o modelo de AIO considera, além dos custos de aquisição da vacina VSR A e B (recombinante), os custos Quadro 33 sintetiza as informações de custo aplicadas nesta AIO.

Quadro 33. Dados de custos aplicados ao modelo da AIO.

Componente dos custos	Custo determinístico	Limite superior	Limite inferior	Fonte
Custos por paciente no cenário com vacina	R\$ 325,36	R\$ 260,28	R\$ 390,43	ACU (capítulos 6 e 7)
Custo por paciente no cenário sem vacina	R\$ 221,85	R\$ 177,48	R\$ 266,21	ACU (capítulos 6 e 7)

8.4 Análise de sensibilidade

Considerando-se a amplitude de valores e seus limites inferiores e superiores descritas no Quadro 34 foram realizadas análises de sensibilidade determinística (DSA) do tipo unidirecional (cenários) para avaliar as incertezas relacionadas à estimativa dos parâmetros adotados. Para a presente AIO, não foi realizada PSA.

8.4.1 DSA

As variáveis descritas no Quadro 34 foram consideradas para a DSA unidirecional utilizando os intervalos de confiança mínimos e máximos, quando disponíveis, ou com variação

arbitrária de $\pm 20\%$ para valores de entrada. Para a escolha do percentual de 20% foi considerado o intervalo de dados em que se esperam valores realistas para os parâmetros incluídos na análise. Para representação destes resultados, gráficos de tornado são apresentados acompanhados de análise descritiva. A análise foi conduzida com uso do *software* Microsoft Excel® e a linguagem VBA (macro) em uma planilha padronizada.

Quadro 34. Parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística na análise de impacto orçamentário.

Parâmetros	Estimativa pontual	Mínimo	Máximo	Fonte
Acréscimo de gestantes sobre número de nascidos vivos	0,010	0,008	0,012	Estratégia PAB (115)
Custo por paciente com a vacina (R\$)	R\$ 325,36	R\$ 260,28	R\$ 390,43	ACU (capítulos 6 e 7)
Custo por paciente sem a vacina (R\$)	221,85	177,48	266,21	ACU (capítulos 6 e 7)
Cobertura vacinal	0,470	0,390	1,000	Anexo 11

9 RESULTADOS E DISCUSSÃO DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

9.1 Caso-base

Adotando-se constantes os valores esperados para todas as variáveis inseridas no modelo, estima-se no caso-base, que o impacto orçamentário incremental da incorporação da vacina VSR A e B (recombinante) no SUS será de R\$ 523,7 milhões, em cinco anos, conforme mostrado no Quadro 35.

Quadro 35. Impacto orçamentário da incorporação da vacina VSR A e B (recombinante) na prevenção da doença do TRI provocado pelo VSR em bebês por imunização ativa em gestantes, na perspectiva do SUS, considerando um horizonte de tempo de cinco anos.

Ano	Cenário sem vacina	Cenário com vacina	Incremental
2025	R\$ 267.015.416,89	R\$ 376.863.784,61	R\$ 109.848.367,72
2026	R\$ 260.806.585,38	R\$ 368.100.681,09	R\$ 107.294.095,71
2027	R\$ 254.597.753,88	R\$ 359.337.577,58	R\$ 104.739.823,70
2028	R\$ 248.388.922,38	R\$ 350.574.474,06	R\$ 102.185.551,69
2029	R\$ 242.180.090,87	R\$ 341.811.370,54	R\$ 99.631.279,67
Total	R\$ 1.272.988.769,40	R\$ 1.796.687.887,89	R\$ 523.699.118,49

9.2 DSA

O diagrama de tornado (DSA) mostrou que a variável que mais influenciou no resultado do caso-base foi a taxa de cobertura vacinal, que pode resultar em um impacto que variou de R\$ 434,8 milhões a R\$ 1,12 bilhão no acumulado em cinco anos (Figura 6).

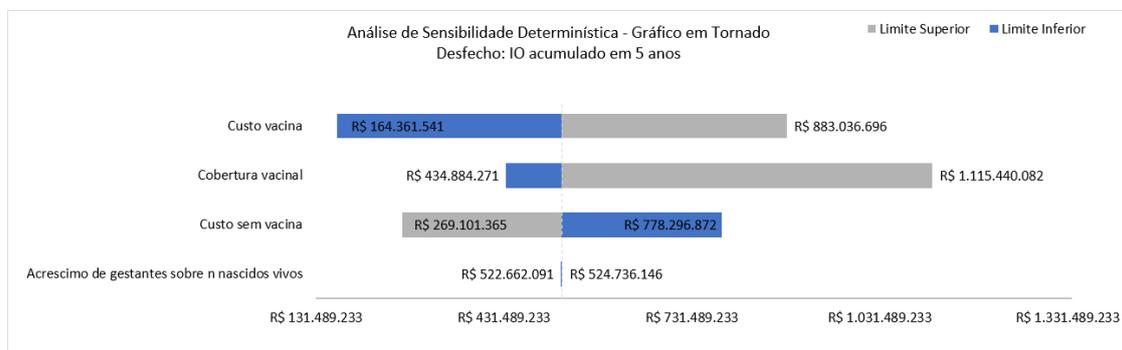


Figura 6. Diagrama de tornado da análise de sensibilidade determinística do modelo de impacto orçamentário.

9.3 Discussão

A AIO avaliou a incorporação da vacina VSR A e B (recombinante) na prevenção da doença grave e não grave do TRI em bebês por meio da imunização ativa em gestantes. Atualmente, a única estratégia disponível para a profilaxia do VSR é o palivizumabe, cuja indicação de uso no SUS está restrita para uma população específica de recém-nascidos durante o período de sazonalidade. Conforme mostrado no presente dossiê, estima-se que foram tratados, em 2023, 4.715 crianças com palivizumabe a um investimento do Ministério da Saúde na ordem de R\$ 179 milhões. Portanto, considerando-se que em 2022 o Brasil registrou 2,6 milhões de crianças nascidas vivas, a maior parcela dos recém-nascidos está susceptível à infecção pelo VSR. Nesse sentido, foi elaborado uma AIO para a implementação da vacina VSR A e B (recombinante) no SUS, visto que a ACU mostrou que a estratégia de vacinação ativa das mães é uma estratégia de saúde pública custo-efetiva na prevenção da doença do TRI grave e não grave em bebês.

A definição da população elegível é uma etapa primordial em modelos de impacto orçamentário, especialmente, nos cenários em que dados locais não estão disponíveis, como neste caso. Apesar de estarem disponíveis dados sobre o número de nascidos vivos no Brasil, (SINASC), não foram identificadas estimativas acuradas do total de gestantes no país. Dessa forma, foi preciso estimar o percentual de gestantes a partir do número de nascidos vivos, assumindo-se um percentual de correção para possíveis perdas e que, de maneira geral, cada gestante dará à luz a apenas a um bebê. Outro aspecto que pode inserir incertezas no número de pacientes elegíveis à vacina é a cobertura vacinal esperada, já que, frente às quedas nas taxas de vacinação e de procura por vacinas pela população brasileira nos últimos anos, especialmente após a pandemia de Covid-19 no Brasil, o DPNI vem empenhando esforços para aumentar a cobertura de diversas vacinas (116). Entretanto, para compreender tal incerteza, considerou-se a taxa de cobertura vacinal da dTpa – uma vacina disponível no SUS para gestantes e, na análise de sensibilidade, assumiu-se um cenário no qual a cobertura vacinal seria de 100% no limite superior. Com relação ao *market share* adotado, compreende-se que seja plausível o cenário estimado de 100% desde o primeiro ano de incorporação, uma vez que: 1) não há vacinas incorporadas no calendário vacinal do PNI atualmente para contra o VSR; 2) se a vacina VSR A e B (recombinante) for incorporada, o imunizante será adquirido e distribuído centralizadamente, ao passo que a “predisposição” de cada gestante a se vacinar já está sendo contemplada na taxa de cobertura vacinal estimada.

Dito isto, estima-se no caso-base, que o impacto orçamentário incremental da incorporação da vacina VSR A e B (recombinante) no SUS será de R\$ 523,7 milhões, em cinco

anos. As análises de sensibilidade estimaram que este valor pode variar entre R\$ 434,9 milhões a R\$ 1,1 bilhão no acumulado em cinco anos, sendo que esta variação é decorrente da influência da variável taxa de cobertura vacinal nos resultados do caso-base.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a empresa entende que a incorporação da vacina VSR A e B (recombinante) no calendário vacinal do PNI se faz necessária, uma vez que resolverá uma necessidade médica importante e atual. Assim, a implementação da vacina ampliará sobremaneira a prevenção da doença do TRI provocada pelo VSR em bebês por meio da vacinação ativa das mães, tornando-se uma estratégia de saúde pública muito efetiva. O Brasil vem registrando aumento dos casos de internação devido à infecção pelo VSR, o que tem gerado preocupações e manifestações do PNI sobre o tema (Nota Técnica nº 30/2023-CGVDI/DPNI/SVSA/MS), inclusive, com reforço sobre as condições de uso do palivizumabe que, como preconizado pelo próprio Ministério da Saúde, apresenta critérios de elegibilidade de uso extremamente restrito. Portanto, sem a medida de prevenção ativa por meio da vacinação das mães, anualmente, mais de 2,5 milhões de bebês nascidos vivos estarão expostos ao VSR e suas consequências clínicas. Ou seja, internação hospitalar e ambulatorial, bem como asma.

11 REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde BS de V em S e A. Nota Técnica N° 30/2023-CGVDI/DPNI/SVSA/MS [Internet]. 2023. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/notas-tecnicas/2023/nota-tecnica-no-30-2023-cgvdi-dpni-svsa-ms>
2. O'Brien KL, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Hammitt LL, Higdon MM, et al. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *The Lancet*. 2019 Aug;394(10200):757–79.
3. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, et al. The Burden of Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Children. *New England Journal of Medicine*. 2009 Feb 5;360(6):588–98.
4. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, van de Ven PM, et al. The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2023 Apr;11(4):341–53.
5. Munro APS, Martínón-Torres F, Drysdale SB, Faust SN. The disease burden of respiratory syncytial virus in Infants. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2023 Oct;36(5):379–84.
6. Colosia A, Costello J, McQuarrie K, Kato K, Bertzos K. Systematic literature review of the signs and symptoms of respiratory syncytial virus. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2023 Feb 5;17(2).
7. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *International Journal of Biological Sciences*. 2021;17(14):4073–91.
8. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus*. 2023 Mar 18;
9. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory Syncytial Virus—A Comprehensive Review. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2013 Dec 12;45(3):331–79.

10. Carvajal JJ, Avellaneda AM, Salazar-Ardiles C, Maya JE, Kalergis AM, Lay MK. Host Components Contributing to Respiratory Syncytial Virus Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2019 Sep 12;10.
11. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 May;399(10340):2047–64.
12. Coultas JA, Smyth R, Openshaw PJ. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax*. 2019 Oct;74(10):986–93.
13. Dustin KSSSCB. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children.
14. Nam HH, Ison MG. Respiratory syncytial virus infection in adults. *BMJ*. 2019 Sep 10;l5021.
15. Kuchar E, Miśkiewicz K, Nitsch-Osuch A, Szenborn L. Pathophysiology of Clinical Symptoms in Acute Viral Respiratory Tract Infections. In 2015. p. 25–38.
16. Nadal D, Wunderli W, Meurmann O, Briner J, Hirsig J. Isolation of Respiratory Syncytial Virus from Liver Tissue and Extrahepatic Biliary Atresia Material. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 1990 Jan 8;22(1):91–3.
17. Zlateva KT, Van Ranst M. Detection of subgroup B respiratory syncytial virus in the cerebrospinal fluid of a patient with respiratory syncytial virus pneumonia. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004 Nov;23(11):1065–6.
18. Fishaut M, Tubergen D, McIntosh K. Cellular response to respiratory viruses with particular reference to children with disorders of cell-mediated immunity. *The Journal of Pediatrics*. 1980 Feb;96(2):179–86.
19. Jha A, Jarvis H, Fraser C, Openshaw PJ. Respiratory Syncytial Virus. 2016.
20. Ralston S, Hill V. Incidence of Apnea in Infants Hospitalized with Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*. 2009 Nov;155(5):728–33.
21. Shi T, Ooi Y, Zaw EM, Utjesanovic N, Campbell H, Cunningham S, et al. Association Between Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection in

- Early Life and Recurrent Wheeze and Asthma in Later Childhood. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020 Oct 7;222(Supplement_7):S628–33.
22. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e I em S de A e I. Uso do anticorpo monoclonal palivizumabe durante a sazonalidade do vírus sincicial respiratório (VSR) [Internet]. 2023 [cited 2024 May 13]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/anticorpo_palivizumabe_sazonalidade_virus_vsr.pdf
 23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Bula Abrysvo® vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante). 2024 [cited 2024 May 13]. Consultas - Agência Nacional de Vigilância Sanitária . Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351566180202333/>
 24. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *The Lancet*. 2017 Sep;390(10098):946–58.
 25. Ministério da Saúde. Portaria conjunta no 23, de 3 de outubro de 2018. Aprova o protocolo de uso de palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório. [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 30]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/protocolouso_palivizumabe.pdf
 26. Lamarão LM, Ramos FL, Mello WA, Santos MC, Barbagelata LS, Justino MCA, et al. Prevalence and clinical features of respiratory syncytial virus in children hospitalized for community-acquired pneumonia in northern Brazil. *BMC Infectious Diseases*. 2012 Dec 16;12(1):119.
 27. Pereira EQ, Santos MLA dos, Uchimura TT, Menezes E. Temporal-spatial analysis of hospitalizations for bronchiolitis in Brazil: prediction of epidemic regions and periods for immunization against the Respiratory Syncytial Virus. *Revista Paulista de Pediatria*. 2023;41.
 28. Junior BSJ, Gardinassi LGA, Simas PVM, Bittar CO, Souza FP, Rahal P, et al. Human respiratory syncytial virus in children hospitalized for acute lower respiratory infection. *Jornal de Pediatria*. 2011 Apr 1;0(0):0–0.

29. Vianna LA, Siqueira MM, Volpini LPB, Louro ID, Resende PC. Seasonality, molecular epidemiology, and virulence of Respiratory Syncytial Virus (RSV): A perspective into the Brazilian Influenza Surveillance Program. PLOS ONE. 2021 May 18;16(5):e0251361.
30. Ministério da Saúde. A experiência brasileira em sistemas de informação em saúde [Internet]. 2009 [cited 2024 May 13]. Available from: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/experiencia_brasileira_sistemas_saude_volume1.pdf
31. Branche AR, Falsey AR. Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Under-Recognized Problem. *Drugs & Aging*. 2015 Apr 8;32(4):261–9.
32. Kfourri RA SLMABAMAPA et al. Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) – 2017. [cited 2024 May 13]. DIRETRIZES. Departamentos Científicos de Cardiologia, Imunizações, Infectologia, Neonatologia e Pneumologia. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf
33. Walsh EE, Hall CB. Respiratory Syncytial Virus (RSV). In: Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. Elsevier; 2015. p. 1948-1960.e3.
34. Binder W, Thorsen J, Borczuk P. RSV in adult ED patients: Do emergency providers consider RSV as an admission diagnosis? *The American Journal of Emergency Medicine*. 2017 Aug;35(8):1162–5.
35. Diário Oficial da União - Seção 1. Portaria SECTICS/MS Nº 64, de 9 de Novembro de 2023 [Internet]. 2023 [cited 2024 May 13]. Available from: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2023/portaria-sectics-no-64.2023>
36. Ministério da Saúde. Relatório de Recomendação. Medicamento Nº857. Palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias. 2023;
37. Halasa N, Zambrano LD, Amarin JZ, Stewart LS, Newhams MM, Levy ER, et al. Infants Admitted to US Intensive Care Units for RSV Infection During the 2022 Seasonal Peak. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8).

38. Hasegawa K, Goto T, Hirayama A, Laham FR, Mansbach JM, Piedra PA, et al. Respiratory Virus Epidemiology Among US Infants With Severe Bronchiolitis: Analysis of 2 Multicenter, Multiyear Cohort Studies. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019 Aug;38(8):e180–3.
39. Jain S, Williams DJ, Arnold SR, Ampofo K, Bramley AM, Reed C, et al. Community-Acquired Pneumonia Requiring Hospitalization among U.S. Children. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb 26;372(9):835–45.
40. O’Brien KL, Baggett HC, Brooks WA, Feikin DR, Hammitt LL, Higdon MM, et al. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *The Lancet*. 2019 Aug;394(10200):757–79.
41. TabNet Win32 3.2: Nascidos vivos - Brasil [Internet]. [cited 2024 May 4]. Available from: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
42. Department of Health and Social Care U. Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023 [Internet]. [cited 2024 May 13]. Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023>
43. Pfizer Brasil Ltda. ANVISA. 2023. Abrysvo (vacina do vírus sincicial respiratório bivalente - recombinante) - bula.
44. Pfizer Brasil Ltda. ANVISA. 2023. Abrysvo (vacina do vírus sincicial respiratório bivalente - recombinante) - bula.
45. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. 1ª edição. Brasília - DF; 2021. 1–124 p.
46. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. 2021.

47. Ministério da Saúde. Calendário Técnico Nacional de Vacinação [Internet]. 2024 [cited 2024 May 13]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/calendario-tecnico>
48. Ministério da Saúde. Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório [Internet]. 2012 [cited 2024 May 13]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/palivizumabe_virussincicial_final_2012.pdf
49. Secretaria de Ciência T e IE. Portaria N° 53, de 30 de Novembro de 2012 [Internet]. 2012 [cited 2024 May 13]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/portaria/2012/portaria53_2012.pdf
50. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (Conitec). Protocolo de uso - Palivizumabe para prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório [Internet]. 2018 [cited 2024 May 13]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2018/relatorio_protocolouso__palivizumabe.pdf
51. World Health Organization. WHO Preferred Product Characteristics for Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines [Internet]. 2017 [cited 2024 May 16]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-17.11>
52. World Health Organization (WHO). 70th report: WHO TRS N°1024: 2019 [Internet]. 2019 [cited 2024 May 16]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240003736>
53. 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 Aug 28;4898.
54. GradePro. GradePro [Internet]. [cited 2024 May 14]. Available from: <https://www.gradepro.org/>
55. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004 Jun 19;328(7454):1490.
56. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 20;388(16):1451–64.

57. European Commission. Abrysvo [Internet]. 2023. Available from: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1752.htm>
58. Federal Drug Administration (FDA). FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants [Internet]. 2023. Available from: <https://www.fda.gov/newhttps://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>
59. Therapeutic Goods Administration (TGA). ABRYSVO recombinant respiratory syncytial virus pre-fusion F protein 120 microgram/0.5 mL bivalent vaccine powder for injection vial + diluent syringe (406624) [Internet]. 2024. Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/artg/406624>
60. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 18]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-06/recommandation_vaccinale_contre_les_infections_a_vrs_chez_les_femmes_enceintes_2024-06-12_16-22-54_898.pdf
61. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2023 Oct 13;72(41):1115–22.
62. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Healthcare Providers: RSV Vaccination for Pregnant People [Internet]. [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/pregnant-people.html>
63. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination [Internet]. 2024. Available from: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2023/09/maternal-respiratory-syncytial-virus-vaccination>
64. The American Academy of Family Physicians (AAFP). Vaccination Recommendations for Respiratory Syncytial Virus in Patients Who Are Pregnant [Internet]. 2023. Available from:

[https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/immunizations/rsv/RSV Vaccine for Pregnant People.pdf](https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/immunizations/rsv/RSV_Vaccine_for_Pregnant_People.pdf)

65. Task Force. Obstetric Care Professionals Recommend RSV Vaccine for Pregnant Individuals [Internet]. 2023. Available from: [https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/immunizations/rsv-vac-joint statement.pdf](https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/immunizations/rsv-vac-joint_statement.pdf)
66. Pan American Health Organization (PAHO). PAHO Technical Advisory Group (TAG) on Immunization provides regional recommendations on vaccines against dengue, respiratory syncytial virus, and issues statement on ongoing use of COVID-19 vaccines [Internet]. 2024 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.paho.org/en/news/11-1-2024-paho-technical-advisory-group-tag-immunization-provides-regional-recommendations>
67. Ministerio de Salud. Boletín Oficial de la República Argentina. Legislación y Avisos Oficiales. 2023 [cited 2024 May 12]. Resolución 4218/2023. Available from: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/300984/20231218>
68. Superior Health Council. Preventive strategies against RSV disease in children [Internet]. 2023 [cited 2024 May 17]. Available from: https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/20231220_shc-9760_advice_rsv_children_vweb.pdf
69. Bundesministerium. Impfung gegen Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV).
70. Government of Canada. Respiratory syncytial virus (RSV): Canadian Immunization Guide.
71. Department of Health e Social Care. Independent report Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023.
72. UK Parliament. Infectious Diseases. Questions for Department of Health and Social Care [Internet]. [cited 2024 May 21]. Available from: <https://questions-statements.parliament.uk/written-questions/detail/2023-11-14/1926>
73. Conseil Supérieur Des Maladies Infectieuses. Recommandations du Conseil supérieur des maladies infectieuses concernant les stratégies de prévention des infections au virus RSV chez les nourrissons [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 18]. Available from:

https://sante.public.lu/dam-assets/fr/espace-professionnel/recommandations/conseil-maladies-infectieuses/Infection-a-virus-respiratoire-syncitial-_RSV_/csmi-recommandation-prevention-rsv-ac-et-immunisation.pdf

74. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª Edição. 2014. 131 p.
75. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) Statement: Updated Reporting Guidance for Health Economic Evaluations. *Value in Health*. 2022 Jan;25(1):3–9.
76. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS, Dupont WD, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *The Lancet*. 2023 May;401(10389):1669–80.
77. Lopes GP, Santos RDC dos, Araújo JVF, Medeiros VG da C, Mesquita AG, Falcai A. Associação entre vírus respiratórios e asma em crianças e adolescentes: uma revisão de escopo. *Research, Society and Development*. 2022 Jan;11(1):e3511124297.
78. Binns E, Tuckerman J, Licciardi P V, Wurzel D. Respiratory syncytial virus, recurrent wheeze and asthma: A narrative review of pathophysiology, prevention and future directions. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2022 Oct;58(10):1741–6.
79. Borden E, Gyalmo T, Havumaki B. Application of Discount Rates for Assessing Cost-effectiveness of Utility Risk Related Investments A background on the use and applications of discount rates and recommendations for utility risk analyses Synapse, on behalf of The Utility Reform Network. 2023;
80. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *European Journal of Pediatrics*. 2003 Apr;162(4):237–44.
81. Mahadevia PJ, Masaquel AS, Polak MJ, Weiner LB. Cost utility of palivizumab prophylaxis among pre-term infants in the United States: a national policy perspective. *Journal of Medical Economics*. 2012 Oct 1;15(5):987–96.

82. Laufer RS, Driscoll AJ, Baral R, Buchwald AG, Campbell JD, Coulibaly F, et al. Cost-effectiveness of infant respiratory syncytial virus preventive interventions in Mali: A modeling study to inform policy and investment decisions. *Vaccine*. 2021 Aug;39(35):5037–45.
83. Liu D, Leung K, Jit M, Wu JT. Cost-effectiveness of strategies for preventing paediatric lower respiratory infections associated with respiratory syncytial virus in eight Chinese cities. *Vaccine*. 2021 Sep;39(39):5490–8.
84. Li X, Hodgson D, Flaig J, Kieffer A, Herring WL, Beyhaghi H, et al. Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Preventive Interventions in Children: A Model Comparison Study. *Value in Health*. 2023 Apr;26(4):508–18.
85. Mahmud S, Baral R, Sanderson C, Pecenka C, Jit M, Li Y, et al. Cost-effectiveness of pharmaceutical strategies to prevent respiratory syncytial virus disease in young children: a decision-support model for use in low-income and middle-income countries. *BMC Medicine*. 2023 Apr 11;21(1):138.
86. Li X, Willem L, Antillon M, Bilcke J, Jit M, Beutels P. Health and economic burden of respiratory syncytial virus (RSV) disease and the cost-effectiveness of potential interventions against RSV among children under 5 years in 72 Gavi-eligible countries. *BMC Med*. 2020 Dec 6;18(1):82.
87. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, Halperin SA, Langley JM, Moghadas SM. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2023 Dec;28:100629.
88. Tam DY, Banerji A, Paes BA, Hui C, Tarride JE, Lanctôt KL. The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic. *Journal of Medical Economics*. 2009 Dec 10;12(4):361–70.
89. Weiner LB, Masaquel AS, Polak MJ, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2012 Oct 1;15(5):997–1018.

90. World Health Organization/WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes. Initiative for Vaccine Research (IVR) of the Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. 2019;
91. Lázaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Doménech Martínez E, Echániz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Wood MA, et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32-35 semanas en España. *Anales de Pediatría*. 2006 Oct;65(4):316–24.
92. Narayan O, Bentley A, Mowbray K, Hermansson M, Pivonka D, Kemadjou EN, et al. Updated cost-effectiveness analysis of palivizumab (Synagis) for the prophylaxis of respiratory syncytial virus in infant populations in the UK. *Journal of Medical Economics*. 2020 Dec 1;23(12):1640–52.
93. Neovius K, Buesch K, Sandström K, Neovius M. Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatrica*. 2011 Oct 13;100(10):1306–14.
94. Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, et al. Cost-effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Children, Based on Long-term Epidemiologic Data From Austria. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2012 Jan;31(1):e1–8.
95. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. *Journal of Medical Economics*. 2009 Dec 8;12(4):301–8.
96. Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *The European Journal of Health Economics*. 2010 Feb 5;11(1):105–15.
97. Sanchez-Luna M, Burgos-Pol R, Oyagüez I, Figueras-Aloy J, Sánchez-Solís M, Martínón-Torres F, et al. Cost-utility analysis of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis in preterm infants: update based on the clinical evidence in Spain. *BMC Infectious Diseases*. 2017 Dec 17;17(1):687.
98. Yang CL, Gaffin JM, Radhakrishnan D. Question 3: Can we diagnose asthma in children under the age of 5 years? *Paediatric Respiratory Reviews*. 2019 Feb;29:25–30.

99. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS. 2021 [cited 2024 Jun 9]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Asma. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/20210526_pcdt_relatorio_asma_cp_39.pdf
100. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Economics Review*. 2013 Dec 6;3(1):18.
101. Lanctôt KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride JE, Chiu A, Hui C, et al. The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32–35 weeks: a Canadian-based analysis. *Current Medical Research and Opinion*. 2008 Nov 16;24(11):3223–37.
102. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *Journal of Medical Economics*. 2009 Dec 8;12(4):291–300.
103. Régnier SA. Respiratory syncytial virus immunization program for the United States: Impact of performance determinants of a theoretical vaccine. *Vaccine*. 2013 Sep;31(40):4347–54.
104. Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE, Human DG. Economic Evaluation of Palivizumab in Children With Congenital Heart Disease: A Canadian Perspective. *Canadian Journal of Cardiology*. 2011 Jul;27(4):523.e11-523.e15.
105. Tam DY, Banerji A, Paes BA, Hui C, Tarride JE, Lanctôt KL. The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic. *Journal of Medical Economics*. 2009 Dec 10;12(4):361–70.
106. Briggs A, Sculpher M, Claxton K. *Decision modelling for health economic evaluation*. Oxford University Press; 2006.
107. IBGE. *Tábua da Vida*. Rio de Janeiro - RJ: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2010. p. 2.

108. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti PAJ, Hagan J, et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection.
109. Hodgson D, Atkins KE, Baguelin M, Panovska-Griffiths J, Thorrington D, Albert J, et al. Estimates for quality of life loss due to Respiratory Syncytial Virus. *Influenza Other Respiratory Viruses*. 2020;14:19–27.
110. Roy L. UBC Theses and Dissertations. 2013 [cited 2024 May 26]. Deriving health utility weights for infants with Respiratory Syncytial Virus (RSV). Available from: <https://open.library.ubc.ca/soa/cIRcle/collections/ubctheses/24/items/1.0074259>
111. Brasil. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade. Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. 2022;
112. Ministério da Saúde/Secretaria de Ciência, Tecnologia e Informação em Saúde. Diretriz Metodológica: Estudos de Microcusteio Aplicados a Avaliações Econômicas em Saúde. 2021. 1–77 p.
113. Roy LM, Bansback N, Marra C, Carr R, Chilvers M, Lynd LD. Evaluating preferences for long term wheeze following RSV infection using TTO and best-worst scaling. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2014 Mar 3;10(S1):A64.
114. Brasil - Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. Ministério da Saúde. 2012. 76 p.
115. Equipe de Programas - Departamento de Promoção da Saúde/SAPS/MS. Programa Auxílio Brasil na Saúde – Cálculo de Estimativa de Gestantes [Internet]. [cited 2024 May 4]. Available from: https://bfa.saude.gov.br/public/file/calculo_estimativa_gestantes_PAB.pdf
116. Ministério da Saúde. Notícias / Saúde e Vigilância Sanitária. 2023 [cited 2024 Jun 9]. Brasil reverte tendência de queda nas coberturas vacinais e oito imunizantes do calendário infantil registram alta em 2023. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2023/dezembro/brasil-reverte-tendencia-de-queda-nas-coberturas-vacinais-e-oito-imunizantes-do-calendario-infantil-registram-alta-em-2023>

117. 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. *The BMJ*. 2021;372.
118. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016 Dec;5(1):210.
119. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clinical Therapeutics*. 2008 Apr;30(4):749–60.
120. Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost Effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Children. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(1):55–71.
121. Meijboom MJ, Rozenbaum MH, Benedictus A, Luytjes W, Kneyber MCJ, Wilschut JC, et al. Cost-effectiveness of potential infant vaccination against respiratory syncytial virus infection in The Netherlands. *Vaccine*. 2012 Jun;30(31):4691–700.
122. Pouwels KB, Bozdemir SE, Yegenoglu S, Celebi S, McIntosh ED, Unal S, et al. Potential Cost-Effectiveness of RSV Vaccination of Infants and Pregnant Women in Turkey: An Illustration Based on Bursa Data. Cormier SA, editor. *PLOS ONE*. 2016 Sep 30;11(9):e0163567.
123. Schmidt R, Majer I, García Román N, Rivas Basterra A, Grubb E, Medrano López C. Palivizumab in the prevention of severe respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease; a novel cost-utility modeling study reflecting evidence-based clinical pathways in Spain. *Health Economics Review*. 2017 Dec 19;7(1):47.
124. Herring WL, Zhang Y, Shinde V, Stoddard J, Talbird SE, Rosen B. Clinical and economic outcomes associated with respiratory syncytial virus vaccination in older adults in the United States. *Vaccine*. 2022 Jan;40(3):483–93.
125. Li X, Bilcke J, Fernández LV, Bont L, Willem L, Wisløff T, et al. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention Strategies: Maternal Vaccine Versus Seasonal or Year-Round Monoclonal Antibody Program in Norwegian Children. *Journal of Infectious Diseases*. 2022;226.

126. Zeevat F, Luttjeboer J, Paulissen JHJ, van der Schans J, Beutels P, Boersma C, et al. Exploratory Analysis of the Economically Justifiable Price of a Hypothetical RSV Vaccine for Older Adults in the Netherlands and the United Kingdom. *Journal of Infectious Diseases*. 2022;226.
127. Getaneh AM, Li X, Mao Z, Johannesen CK, Barbieri E, van Summeren J, et al. Cost-effectiveness of monoclonal antibody and maternal immunization against respiratory syncytial virus (RSV) in infants: Evaluation for six European countries. *Vaccine*. 2023 Feb;41(9):1623–31.
128. Keary IP, Ravasio R, Fullarton JR, Manzoni P, Lanari M, Paes BA, et al. A new cost-utility analysis assessing risk factor-guided prophylaxis with palivizumab for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection in Italian infants born at 29–35 weeks' gestational age. Li M, editor. *PLOS ONE*. 2023 Aug 10;18(8):e0289828.
129. Li X, Hodgson D, Flaig J, Kieffer A, Herring WL, Beyhaghi H, et al. Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Preventive Interventions in Children: A Model Comparison Study. *Value in Health*. 2023;26(4).
130. Wang Y, Fekadu G, You JHS. Comparative Cost-Effectiveness Analysis of Respiratory Syncytial Virus Vaccines for Older Adults in Hong Kong. *Vaccines*. 2023 Oct 17;11(10):1605.
131. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016 Dec;5(1):210.
132. 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. *The BMJ*. 2021;372.
133. Cong B, Koç U, Bandeira T, Bassat Q, Bont L, Chakhunashvili G, et al. Changes in the global hospitalisation burden of respiratory syncytial virus in young children during the COVID-19 pandemic: a systematic analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2024 Apr;24(4):361–74.
134. Wang X, Li Y, Shi T, Bont LJ, Chu HY, Zar HJ, et al. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm

- infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *The Lancet*. 2024 Mar;403(10433):1241–53.
135. Duan Y, Jiang M, Huang Q, Jia M, Yang W, Feng L. Incidence, hospitalization, and mortality in children aged 5 years and younger with respiratory syncytial virus-related diseases: A systematic review and meta-analysis. *Influenza and Other Respiratory Viruses*. 2023 May 22;17(5).
 136. Stein RT, Bont LJ, Zar H, Polack FP, Park C, Claxton A, et al. Respiratory syncytial virus hospitalization and mortality: Systematic review and meta-analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2017 Apr 14;52(4):556–69.
 137. Bardach A, Rey-Ares L, Cafferata ML, Cormick G, Romano M, Ruvinsky S, et al. Systematic review and meta-analysis of respiratory syncytial virus infection epidemiology in Latin America. *Reviews in Medical Virology*. 2014 Mar 28;24(2):76–89.
 138. Szabo SM, Gooch KL, Bibby MM, Vo PG, Mitchell I, Bradt P, et al. The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013 Jan;13:S1–8.
 139. Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Italian Journal of Pediatrics*. 2009 Dec 25;35(1):4.
 140. Blanken MO, Frederix GW, Nibbelke EE, Koffijberg H, Sanders EAM, Rovers MM, et al. Cost-effectiveness of rule-based immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infections in preterm infants. *European Journal of Pediatrics*. 2018 Jan 22;177(1):133–44.
 141. Fernlund E, Eriksson M, Söderholm J, Sunnegårdh J, Naumburg E. Cost-effectiveness of palivizumab in infants with congenital heart disease: a Swedish perspective. *Journal of Congenital Cardiology*. 2020 Dec 1;4(1):5.
 142. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, Halperin SA, Langley JM, Moghadas SM. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *The Lancet Regional Health - Americas*. 2023 Dec;28:100629.
 143. Álvarez Aldean J, Rivero Calle I, Rodríguez Fernández R, Aceituno Mata S, Bellmunt A, Prades M, et al. Cost-effectiveness Analysis of Maternal Immunization with RSVpreF

- Vaccine for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Among Infants in Spain. *Infectious Diseases and Therapy*. 2024 May 11;
144. Ordóñez JE, Huertas VM. Cost-utility analysis of palivizumab for preventing respiratory syncytial virus in preterm neonates and infants in Colombia. *BMC Infectious Diseases*. 2024 Apr 19;24(1):418.
 145. Jones S, Rantell K, Stevens K, Colwell B, Ratcliffe JR, Holland P, et al. Outcome at 6 Months After Admission for Pediatric Intensive Care: A Report of a National Study of Pediatric Intensive Care Units in the United Kingdom. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):2101–8.
 146. Jones S, Rantell K, Stevens K, Colwell B, Ratcliffe JR, Holland P, et al. Outcome at 6 Months After Admission for Pediatric Intensive Care: A Report of a National Study of Pediatric Intensive Care Units in the United Kingdom. *Pediatrics*. 2006 Nov;118(5):2101–8.
 147. Rodriguez-Martinez CE, Nino G, Castro-Rodriguez JA. Cost-utility analysis of daily versus intermittent inhaled corticosteroids in mild-persistent asthma. *Pediatric Pulmonology*. 2015 Aug 25;50(8):735–46.
 148. Chiou CF. Development of the multi-attribute Pediatric Asthma Health Outcome Measure (PAHOM). *International Journal for Quality in Health Care*. 2005 Feb 1;17(1):23–30.
 149. Weiner LB, Masaquel AS, Polak MJ, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States. *Journal of Medical Economics*. 2012 Oct 1;15(5):997–1018.
 150. Leidy NK, Margolis MK, Marcin JP, Flynn JA, Frankel LR, Johnson S, et al. The Impact of Severe Respiratory Syncytial Virus on the Child, Caregiver, and Family During Hospitalization and Recovery. *Pediatrics*. 2005 Jun 1;115(6):1536–46.
 151. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*. 2008 Dec;12(36).
 152. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technology Assessment*. 2011 Jan;15(05).

ANEXO 1. PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA DA INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO COM BASE NOS DADOS DISSEMINADOS DO DATASUS

1.1 Introdução

O SIA é um sistema subdividido em diferentes subsistemas de acordo com a sua especialidade. Dentre os principais estão incluídos formulários específicos para cirurgia bariátrica, quimioterapia, medicamentos, nefrologia, entre outras informações. Todos esses sistemas são vinculados a um sistema principal, chamado Produção Ambulatorial (PA), através da chave única de autorização de um procedimento especializado (APAC). Uma característica importante dos dados ambulatoriais é que existe a informação do código de cartão nacional de saúde (CNS) do paciente, que permite a identificação de um paciente único; entretanto, ela não está disponível ou é de preenchimento obrigatório em todos os procedimentos. No SIH existem dois subsistemas, o primeiro chamado de reduzido (RD) e o segundo chamado de serviços profissionais (SP). Esses sistemas são vinculados através da chave única de autorização no SIH. Entretanto, diferente do SIA, não há informação do código do CNS do paciente, não sendo possível a identificação de um paciente único. A Figura 7 exibe a distribuição desses sistemas e subsistemas de informação.

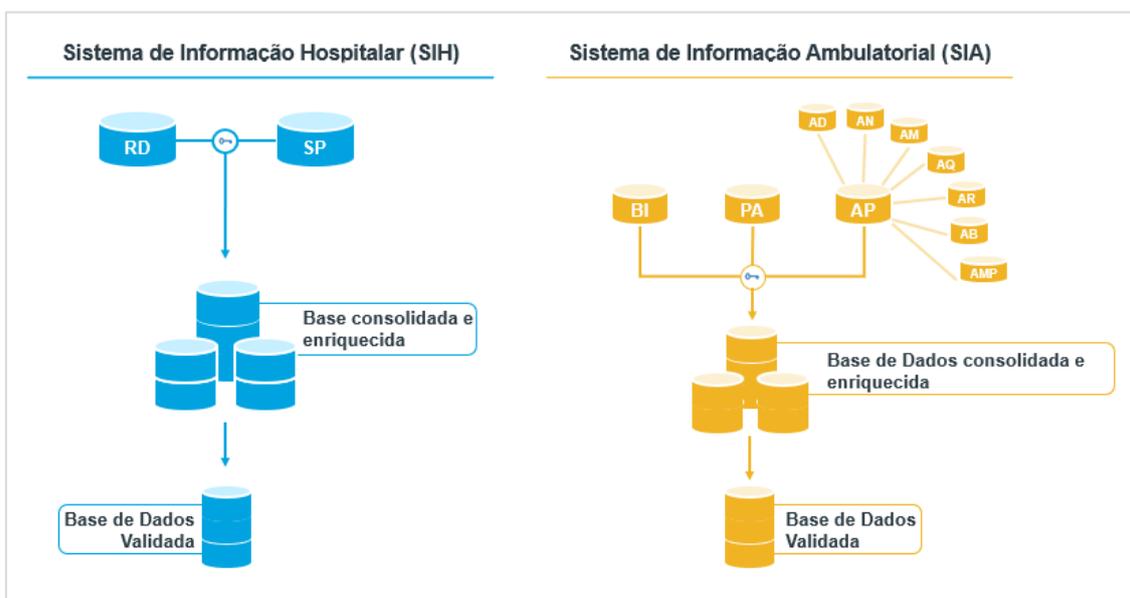


Figura 7. Distribuição dos sistemas de informação do DATASUS.

1.2 Métodos

1.2.1 Seleção da coorte e *software* utilizado

Embora a proposta inicial dos sistemas seja administrativa, felizmente (para análises em saúde) os formulários de autorização coletam informações importantes, tais como demográficas, diagnóstico, procedimento principal, tempo de estadia em uma hospitalização, tratamento quimioterápico, custos, entre outros (1). Entretanto, para análises seguras e confiáveis acerca do estado de saúde de uma população, existe ainda um fator dificultador: a falta de uma chave única de paciente entre os dois sistemas (SIA e SIH), com a qual seja possível identificar os procedimentos realizados para um mesmo paciente. Uma vez que não se tem um identificador único de pacientes entre as bases, a estratégia de vinculação probabilística de dados (*Probabilistic Record Linkage*) (2) se torna uma importante metodologia para estudos em saúde coletiva utilizando as bases de dados disponíveis no país (3).

Assim, foram analisadas as bases dos ambientes hospitalar e ambulatorial do DATASUS no período de 01 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2023 para a caracterização dos atendimentos hospitalar e ambulatorial de crianças entre 0 e 1 ano de idade devido à infecção pelo VSR. Adicionalmente, foi realizada uma etapa extra de vinculação probabilística longitudinal para avaliação de reinternações e de infecções por asma após uma infecção por VSR. Para a obtenção e limpeza dos dados, foi utilizado o Python (versão 3.6.10) com os pacotes pandas (versão 1.1.5) (4) e numpy (versão 1.17.2) (5).

Os dados foram extraídos das bases hospitalar (RD) e ambulatorial (PA) do DATASUS para identificação de procedimentos relacionados à infecção pelo VSR, sendo que a extração foi realizada com base no CID-10. Todos os CIDs foram atribuídos hierarquicamente (primário e secundário), isto é, havendo um CID primário categorizado, o secundário não foi utilizado. Os CIDS foram mapeados nos campos DIAG_PRI e DIAG_SEC da base Hospitalar e PA_CIDPRI e PA_CIDSEC da base ambulatorial. O Quadro 36 exibe os CID-10 utilizados para extração dos casos associados à infecção pelo VSR no âmbito dos sistemas hospitalar e ambulatorial gerenciados pelo DATASUS.

Quadro 36. Conjunto de CID-10 para análises dos dados das bases hospitalar e ambulatorial do DATASUS relativos aos procedimentos compatíveis com a infecção por VSR no DATASUS em crianças entre 0 e 1 ano de idade.

CID-10 específicos de infecção pelo VSR	
J21.0	Bronquiolite aguda devida a vírus sincicial respiratório
J12.1	Pneumonia devida a vírus respiratório sincicial

J20.5	Bronquite aguda devida a vírus sincicial respiratório
B97.4	Vírus Sincicial Respiratório, Como Causa De Doenças Classificadas Em Outros Capítulos
Infecção de vias aéreas sem identificação do patógeno	
J11	Influenza [gripe] devida a vírus não identificado
J11.0	Influenza [gripe] com pneumonia, devida a vírus não identificado
J11.1	Influenza [gripe] com outras manifestações respiratórias, devida a vírus não identificado
J11.8	Influenza [gripe] com outras manifestações, devida a vírus não identificado
J12	Pneumonia viral não classificada em outra parte
J12.8	Outras pneumonias virais
J12.9	Pneumonia viral não especificada
J13.8	Outras pneumonias devidas a microorganismos não inespecificados
J16	Pneumonia devida a outros microorganismos infecciosos especificados não classificados em outra parte
J16.8	Pneumonia devida a outros microorganismos infecciosos especificados
J17	Pneumonia em doenças classificadas em outra parte
J17.1	Pneumonia em doenças virais classificadas em outra parte
J17.8	Pneumonia em outras doenças classificadas em outra parte
J18	Pneumonia por microorganismo não especificada
J18.0	Broncopneumonia não especificada
J18.1	Pneumonia lobar não especificada
J18.2	Pneumonia hipostática não especificada
J18.8	Outras pneumonias devidas a microorganismos não especificados
J18.9	Pneumonia não especificada
J20.8	Bronquite aguda devida a outros microorganismos especificados
J20.9	Bronquite aguda não especificada
J21	Bronquiolite aguda
J21.8	Bronquiolite aguda devida a outros microorganismos especificados
J21.9	Bronquite aguda não especificada
J22	Infecções agudas não especificada das vias aéreas inferiores
J40	Bronquite não especificada como aguda ou crônica
J980	Outras doenças dos brônquios não classificadas em outra parte
J984	Outros transtornos pulmonares
J85.1	Abscesso do pulmão com pneumonia
J988	Outros transtornos respiratórios especificados
J989	Transtorno respiratório não especificados
J90	Derrame pleural não classificado em outra parte
J91	Derrame pleural em afecções classificadas em outra parte
J96.0	Insuficiência respiratória aguda
J96.9	Insuficiência respiratória não especificada
J98.0	Outras doenças dos brônquios não classificadas em outra parte
J98.1	Colapso pulmonar

J98.4	Outros transtornos pulmonares
J98.8	Outros transtornos respiratórios especificados
J98.9	Transtorno respiratório não especificados

Foram incluídos os CID-10 inespecíficos de infecções das vias aéreas inferiores (bronquite, bronquiolite, pneumonia), assim como de complicações de pneumonia. Não foram incluídos os CID-10 relacionados às infecções de VAS, em virtude da dificuldade para se determinar a fração atribuível à infecção pelo VSR e ao baixo impacto em relação às hospitalizações. Os CID-10 relacionados à influenza sem vírus identificados não foram considerados, em virtude da possibilidade de erros de codificação.

A identificação de casos atribuíveis à infecção pelo VSR pode ser realizada por meio de dados da literatura ou por meio da base de SRAG, que inclui resultados de testagem para VSR. Como não foram incluídos os CID-10 relativos à síndrome pelo SARS-CoV2 (Covid-19) entre os CID-10 utilizados para identificação dos casos de VSR nas bases do DATASUS, e para ser mais fidedigno com a realidade, a média mensal de casos de infecção pelo VSR foi corrigida por faixa-etária da proporção de casos atribuídos a VSR entre as SRAG janeiro 2020 a abril 2024 obtidas na base de dados SRAG, sendo aplicada uma proporção de 63% de casos atribuíveis ao VSR nos dados do DATASUS. Esta correção teve intuito de separar o possível número de casos reais de VSR entre os diferentes diagnósticos utilizados para a seleção dos casos. Além disso, essas médias foram extrapoladas para os anos de 2010 – 2019, no qual não havia registro no sistema SRAG, mantendo-se a proporção de sazonalidade (mensal). Os métodos empregados na extração dos dados da base do SRAG e os respectivos resultados estão mostrados no Anexo 2.

Os resultados foram divididos em subgrupos, ou seja, os casos de VSR estratificados por faixa etária (0 a 6 meses e seis meses a 1 ano), utilização de UTI e ano de tratamento.

1.2 Resultados

Além dos resultados principais apresentados na seção 1.2.2 deste documento, abaixo estão expostos dados adicionais sobre a caracterização dos registros hospitalares e ambulatoriais por RSV no país, em crianças entre zero e 1 ano de idade.

1.2.1 Registros de internações pelo VSR

1.2.1.1 Internações hospitalares pelo VSR com CID-10 específico

A Figura 8 mostra os registros das internações hospitalares devido à infecção pelo VSR em crianças entre zero e 1 ano de idade, no período de 2010 a 2023, considerando-se os CID-10 específicos para a doença (ver Quadro 36). Do total de internação (enfermaria ou UTI), na média de todo o período, 72,74% (IC95%: 72,83 – 74,42) correspondem aos bebês com idade entre zero e seis meses de vida e 27,26% (IC95%: 23,80 – 28,94) de crianças entre seis meses e 1 ano de idade. As taxas anuais estratificadas por ano e por faixa etária estão mostradas na Figura 9.

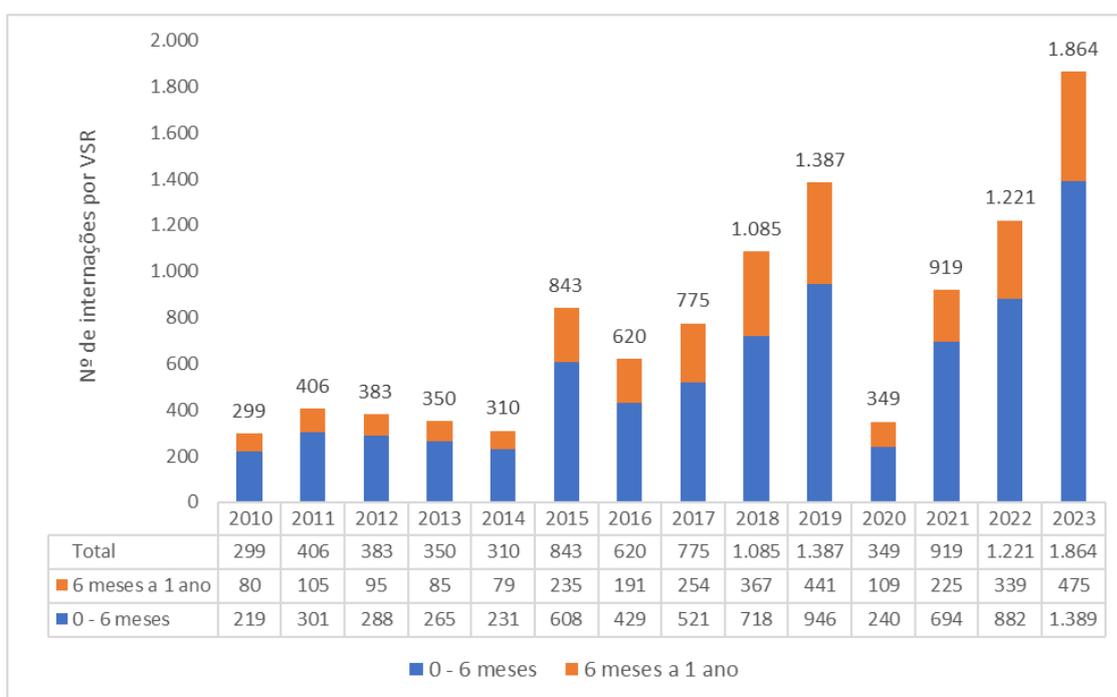


Figura 8. Internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36.

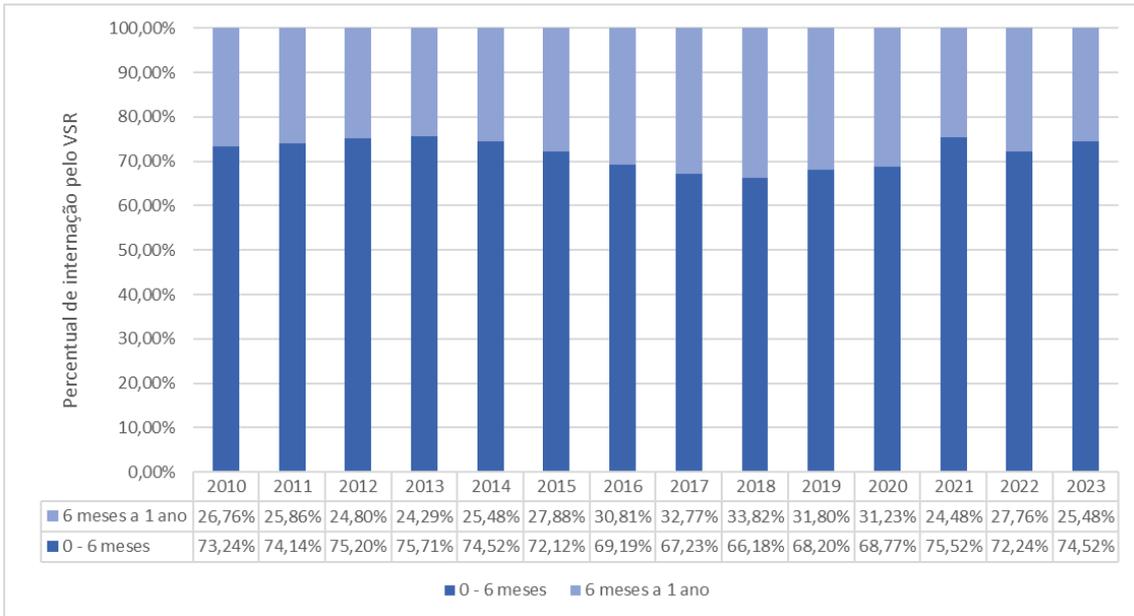


Figura 9. Frequência de internações (enfermaria e UTI) por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36.

A Figura 10 mostra o total de casos de internação na enfermaria e na UTI nas crianças com idade entre zero e 1 ano. Do total de internação (enfermaria ou UTI) registrados no período, em média, 76,93% (72,7% (IC95%: 73,62 – 80,24) das crianças com idade entre zero e 1 ano internaram na enfermaria e 23,07% (IC95%: 19,76 – 26,38) na UTI. As taxas anuais estratificadas por ano e por tipo de internação estão mostradas na Figura 11.

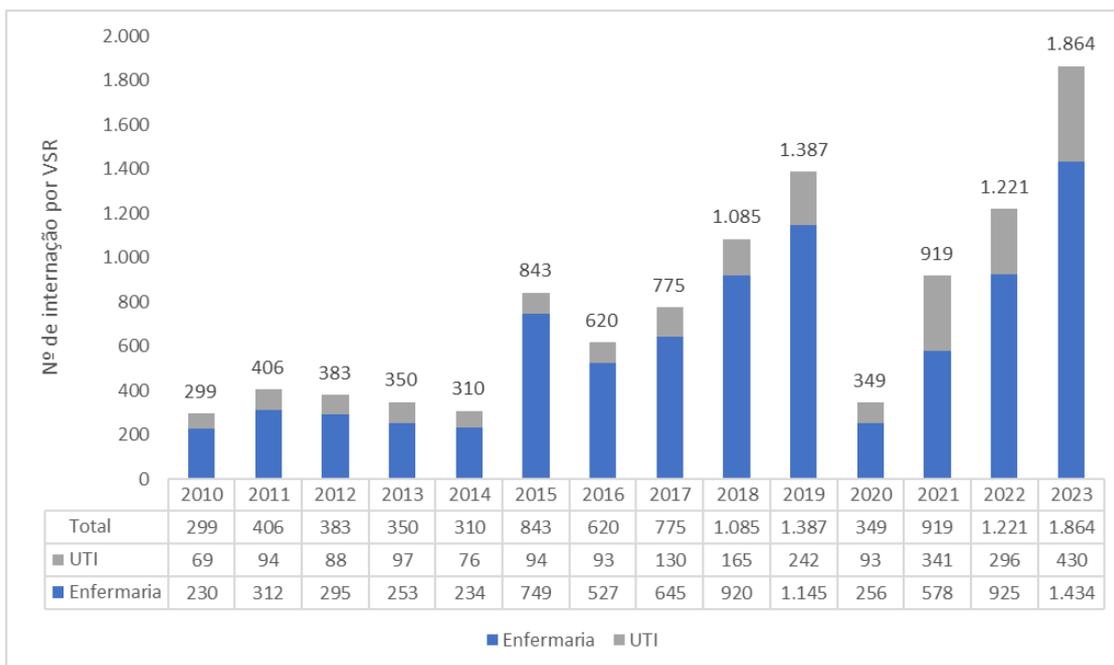


Figura 10. Internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36, estratificadas por enfermaria e UTI.

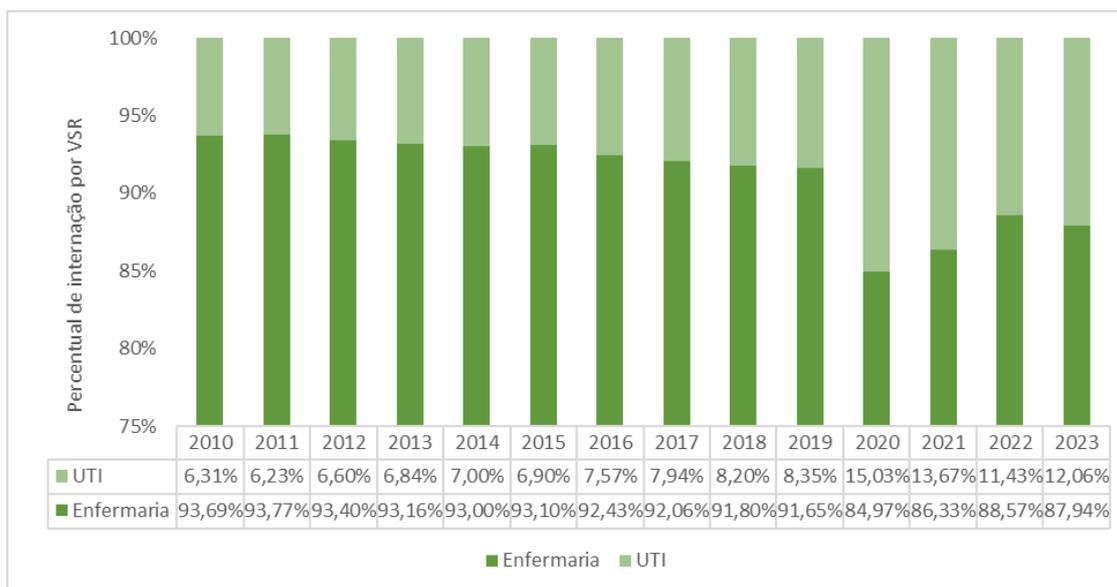


Figura 11. Frequência das internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil estratificada por enfermaria e UTI, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36, estratificadas por enfermaria e UTI.

1.2.1.2 Internações hospitalares pelo VSR sem a identificação do patógeno

A Figura 12 mostra os registros das internações hospitalares devido à infecção pelo VSR em crianças entre zero e 1 ano de idade, no período de 2010 a 2023, sem a identificação do patógeno, ou seja, identificação dos casos por meio dos CID-10 definidos previamente e mostrados no Quadro 36. Do total de internação (enfermaria ou UTI), na média de todo o período, 60,12% (IC95%: 58,69 – 61,54) correspondem aos bebês com idade entre zero e seis meses de vida e 39,88% (IC95%: 38,46 – 41,31) de crianças entre seis meses e 1 ano de idade. As taxas anuais estratificadas por ano e por faixa etária estão mostradas na Figura 13.

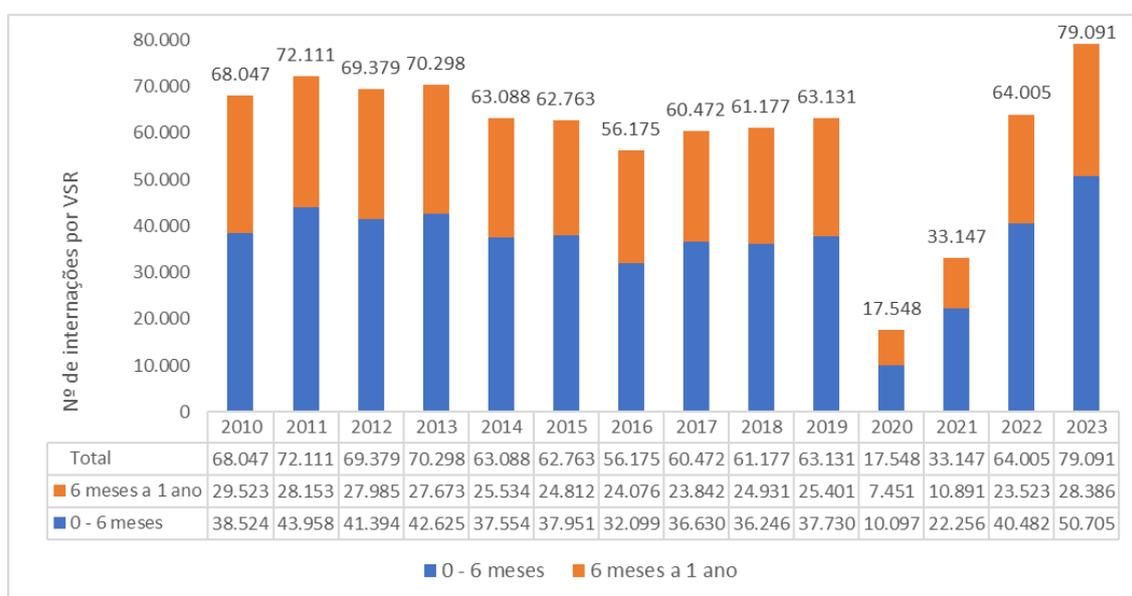


Figura 12. Internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36).

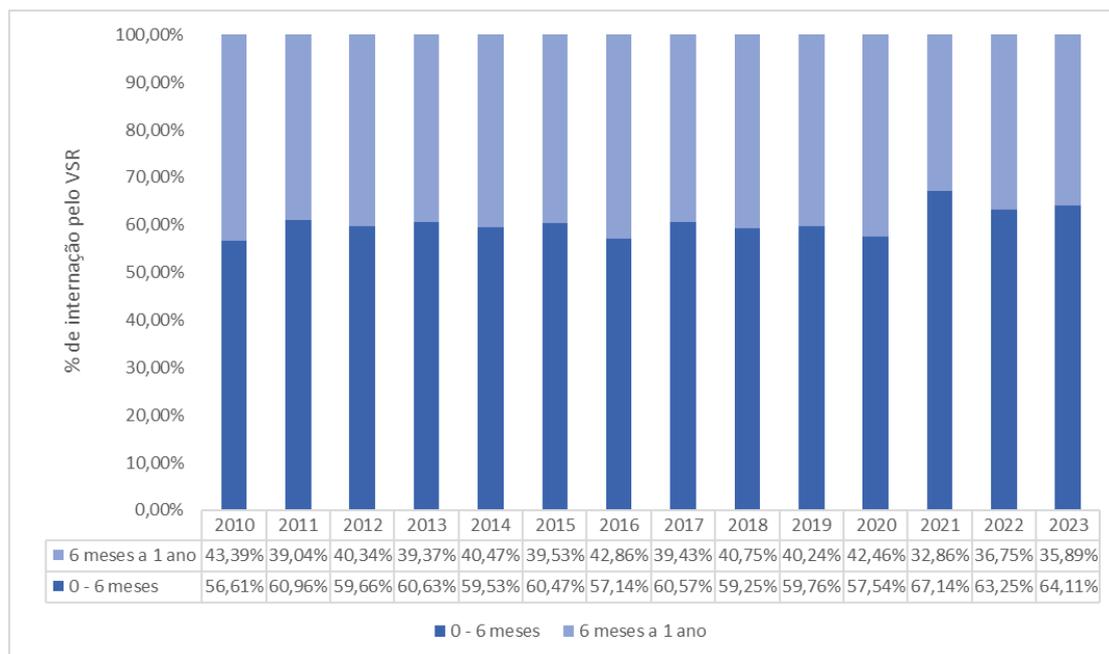


Figura 13. Frequência de internações (enfermaria e UTI) por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36), estratificada por faixa etária.

A Figura 14 mostra o total de casos de internação na enfermaria e na UTI. Do total de internação (enfermaria ou UTI) registrados no período, em média, 92,24% (IC95%: 90,77 – 93,72) das crianças com idade entre zero e 1 ano internaram na enfermaria e 7,76% (IC95%: 6,28 – 9,23) na UTI. As taxas anuais estratificadas por ano e por tipo de internação estão mostradas na Figura 15.

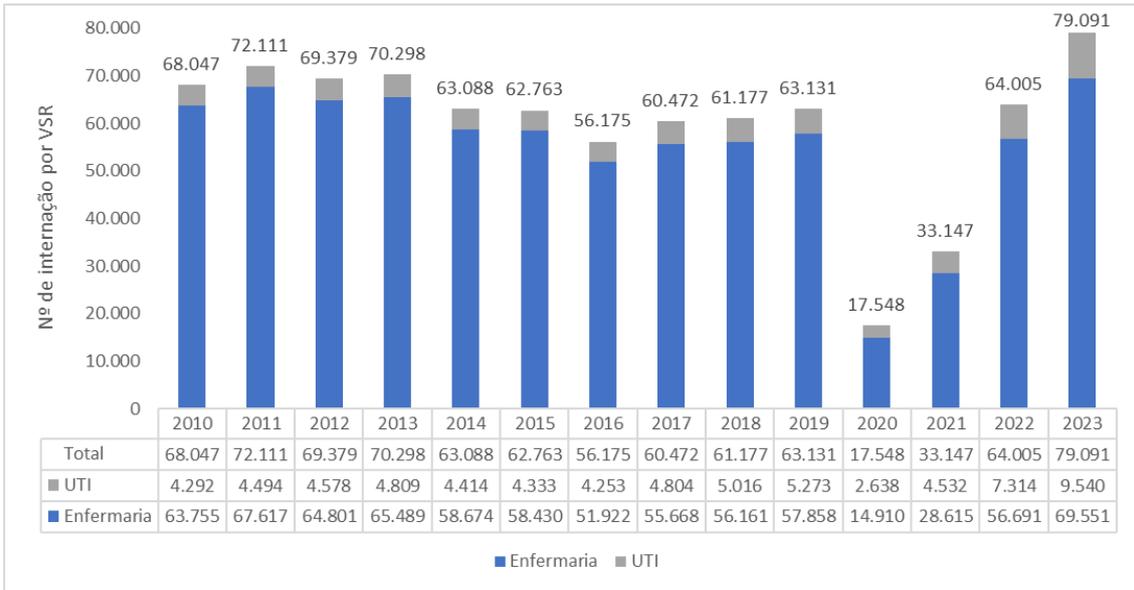


Figura 14. Internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36), estratificadas por enfermaria e UTI.

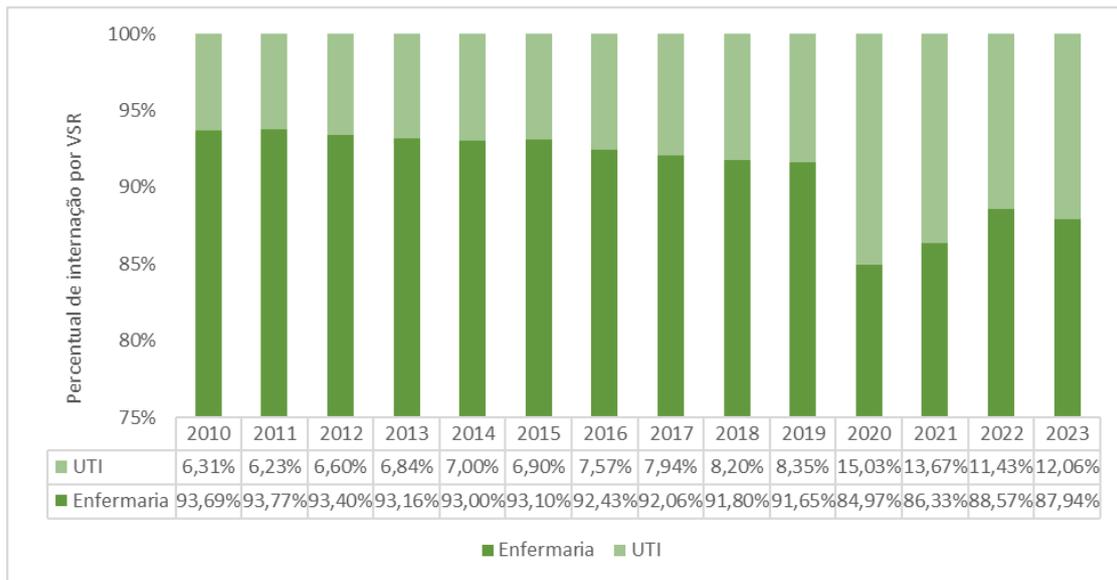


Figura 15. Frequência das internações por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil estratificada por enfermaria e UTI, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36), estratificadas por enfermaria e UTI.

Do total das internações, a taxa média de internação na UTI é de 11,44% (IC95%: 9,69 – 13,18) nos bebês com idade entre zero e seis meses de vida e de 4,32% (IC95%: 3,47 – 5,17) nas crianças entre seis meses e 1 ano de idade, considerando-se os registros de internação por VSR sem a identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36), considerando o

período de 2010 a 2023. As taxas anuais estratificadas por ano e por faixa etária estão mostradas na Figura 16.

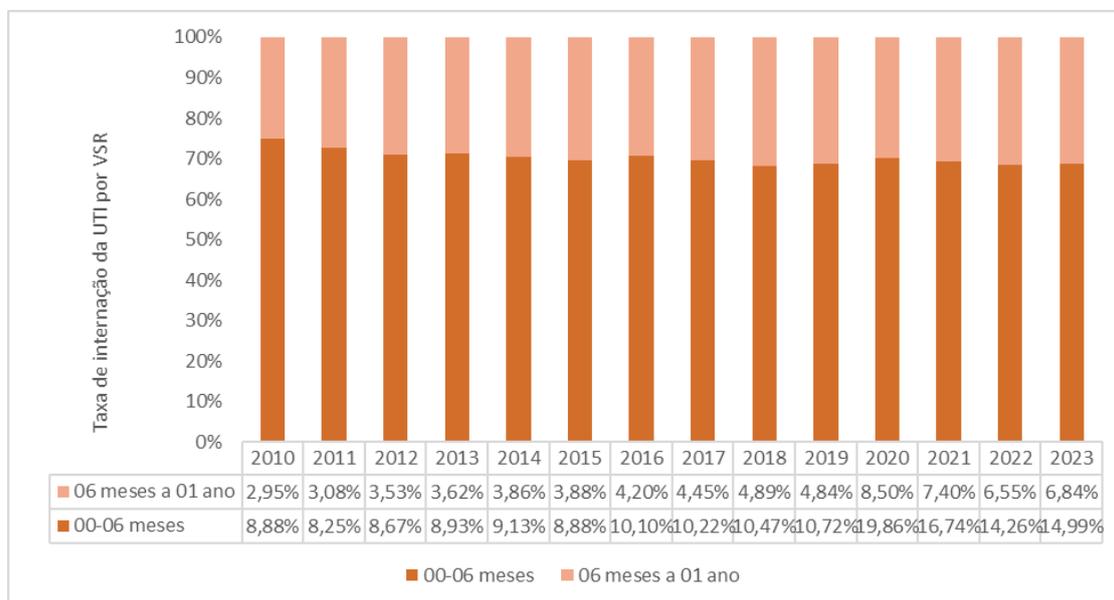


Figura 16. Taxa de internação por VSR na UTI em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36), estratificada por faixa etária.

1.2.2 Registros ambulatoriais pelo VSR

1.2.2.1 Registros ambulatoriais pelo VSR com CID-10 específico

A Figura 17 mostra os registros ambulatoriais devido à infecção pelo VSR em crianças entre zero e 1 ano de idade, no período de 2010 a 2023, considerando-se os CID-10 específicos para a doença (ver Quadro 36). Do total de atendimentos ambulatoriais, na média de todo o período, 60,5% (IC95%: 53,81 – 67,12) correspondem aos bebês com idade entre zero e seis meses de vida e 39,5% (IC95%: 32,88 – 46,19) de crianças entre seis meses e 1 ano de idade. As taxas anuais estratificadas por ano e por faixa etária estão mostradas na Figura 18.

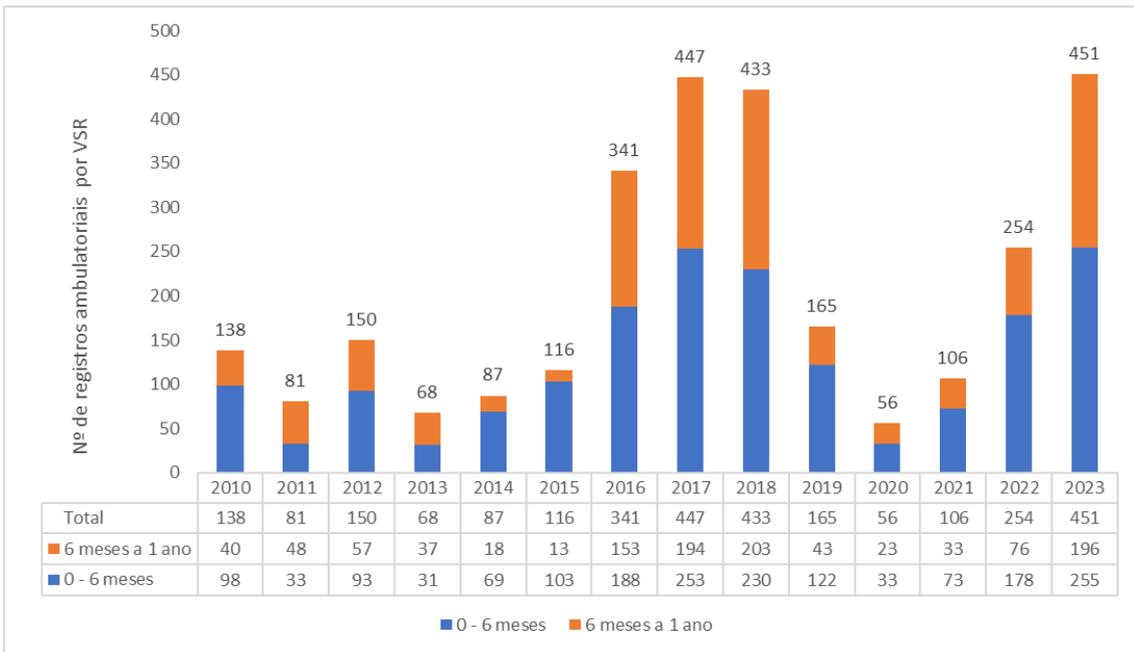


Figura 17. Número de registros ambulatoriais por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIA/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36.

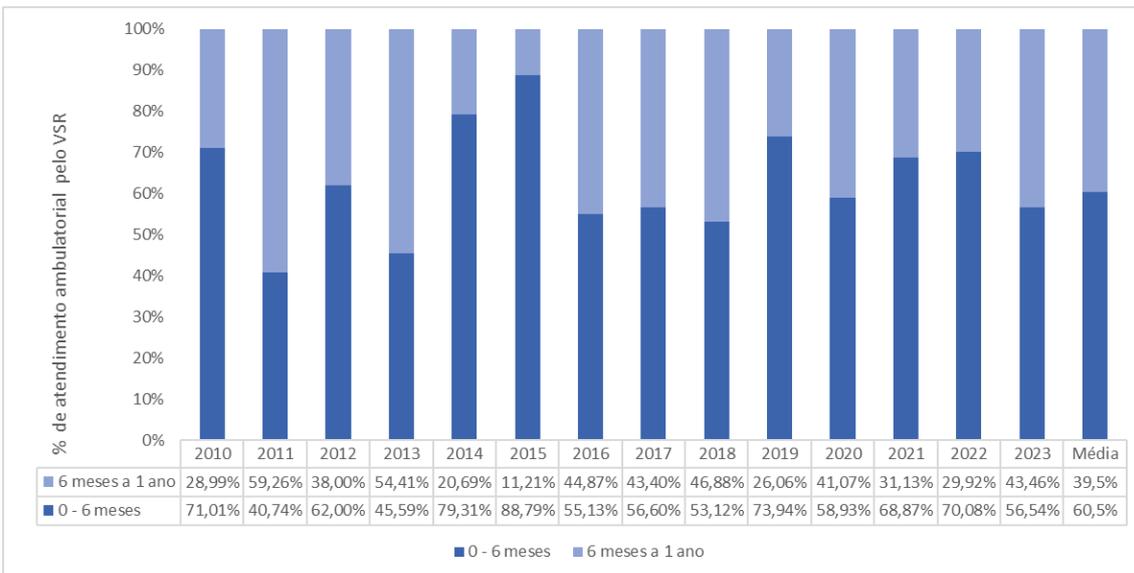


Figura 18. Frequência de atendimentos ambulatoriais por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIA/DATASUS para os CID-10 específicos da doença mostrados no Quadro 36.

1.2.2.2 Registros ambulatoriais pelo VSR sem a identificação do patógeno

A Figura 19 mostra os registros ambulatoriais devido à infecção pelo VSR em crianças entre zero e 1 ano de idade, no período de 2010 a 2023, considerando-se os CID-10 de

infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36). Do total de atendimentos ambulatoriais, na média de todo o período, 70,2% (IC95%: 68,75 – 71,75) correspondem aos bebês com idade entre zero e seis meses de vida e 29,8% (IC95%: 28,25 – 31,25) de crianças entre seis meses e 1 ano de idade. As taxas anuais estratificadas por ano e por faixa etária estão mostradas na Figura 20.

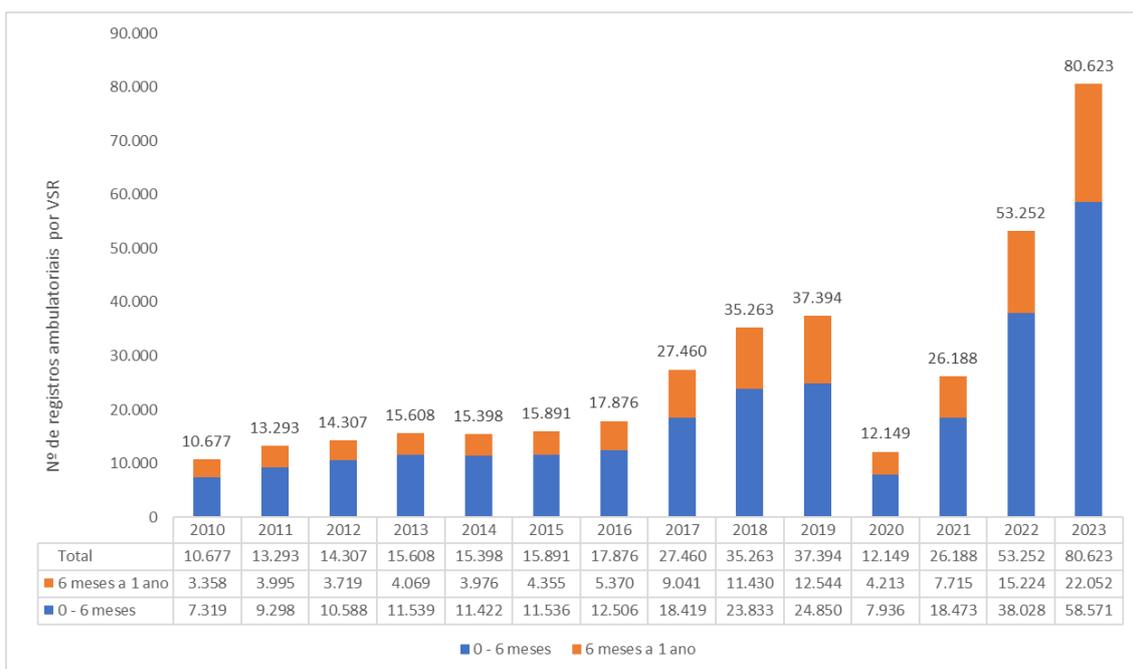


Figura 19. Número de registros ambulatoriais por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIA/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36).

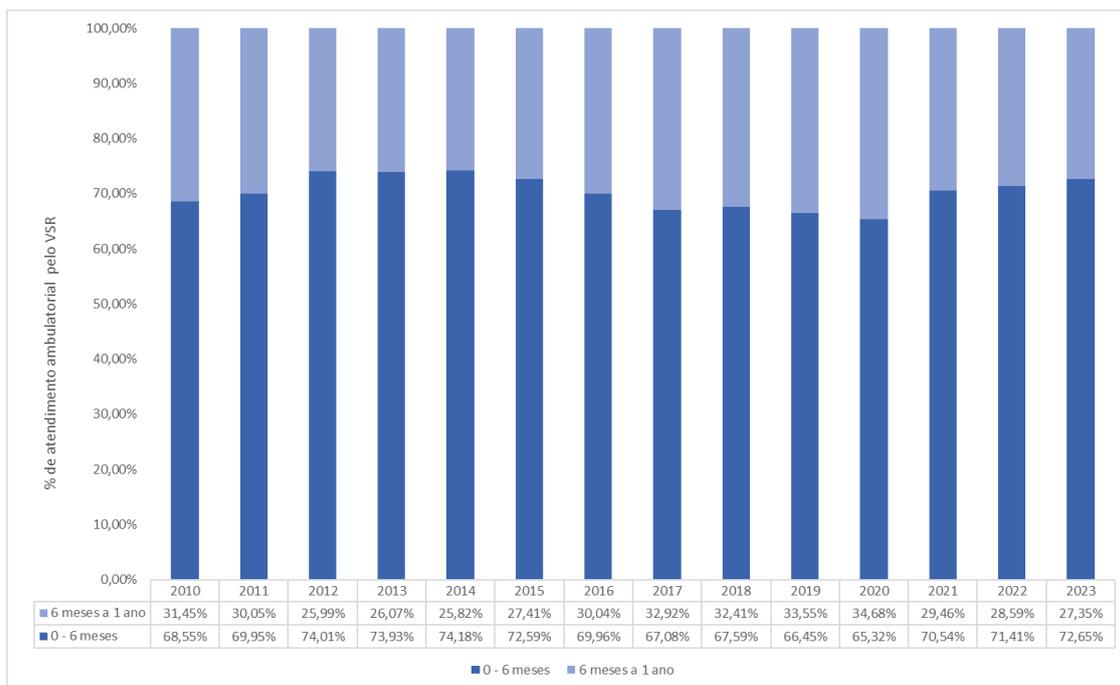


Figura 20. Frequência de atendimentos ambulatoriais por VSR em crianças de zero a 1 ano de idade no Brasil, no período de 2010 a 2023, a partir dos registros no SIH/DATASUS para os CID-10 de infecção das vias respiratórias sem identificação do patógeno (CID-10 mostrados no Quadro 36).

Referências

1. Ali MS, Ichihara MY, Lopes LC, Barbosa GCG, Pita R, Carreiro RP, et al. Administrative Data Linkage in Brazil: Potentials for Health Technology Assessment. *Front Pharmacol.* 2019 Sep 23;10:984.
2. Méray N, Reitsma JB, Ravelli ACJ, Bonsel GJ. Probabilistic record linkage is a valid and transparent tool to combine databases without a patient identification number. *J Clin Epidemiol.* 2007 Sep;60(9):883.e1-883.e11.
3. Silveira DPD, Artmann E. Acurácia em métodos de relacionamento probabilístico de bases de dados em saúde: revisão sistemática. *Rev Saúde Pública.* 2009 Oct;43(5):875–82.
4. McKinney, W. and others, pandas: a foundational Python library for data analysis and statistics. *Python for high performance and scientific computing*, 2011. 14(9): p. 1-9.
5. Harris, C.R., et al., Array programming with NumPy. *Nature*, 2020. 585(7825): p. 357-362.

ANEXO 2. HOSPITALIZAÇÃO PELA INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO NA BASE DA SÍNDROME RESPIRATÓRIA GRAVE - SRAG

1. Introdução

Por meio da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, o Ministério da Saúde desenvolve a vigilância da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG) no Brasil desde a pandemia de Influenza A em 2009. A partir disso, a vigilância de SRAG foi implantada na rede de vigilância de influenza e outros vírus respiratórios, incluindo a infecção pelo VSR, que anteriormente atuava exclusivamente com a vigilância sentinela de Síndrome Gripal. Em 2020, a vigilância da Covid-19 foi incorporada na rede de vigilância da Influenza e outros vírus respiratórios³. As bases de dados da SRAG estão disponíveis publicamente para *download* no portal OpenDataSUS, por meio dos links <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2020> para acesso aos dados de 2020 e <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/srag-2021-a-2024> para os dados de 2021 a 2024.

2. Método

Como mostrado no Anexo 1, para a estimativa da prevalência e incidência da infecção pelo VSR em crianças menores de 1 ano de idade nas bases do DATASUS (SIA e SIH), além dos CID-10 específicos do VSR, foram empregados um conjunto de CID-10 compatíveis com doenças do trato respiratório, exceto, a síndrome pelo SARS-CoV2 (Covid-19). Nesse sentido, para ser mais fidedigno com a realidade, os dados absolutos sistematizados a partir das internações por este conjunto de CID-10 foram ajustados pelo percentual dos casos de VSR na base do SRAG, excluindo-se os casos de Covid-19.

Portanto, foram sistematizados os casos individualizados de internação por VSR, influenza e todas as internações classificadas como “outros vírus respiratórios” e “outro agente etiológico”, por mês, no período de janeiro de 2020 a 28 de abril de 2024. Outros vírus respiratórios e outro agente etiológico referem-se aos códigos 2 e 3 de diagnósticos constantes na coluna de classificação final da base do SRAG. Trata-se de um campo de preenchimento obrigatório da ficha de registro do caso em que não houve relação do diagnóstico a nenhum dos patógenos principais (ou seja, influenza A e B, SARS-CoV2 e VSR). Para isso, foi utilizado um *script*

³ Texto elaborado a partir das informações disponibilizadas pelo Ministério da Saúde no seguinte endereço: SRAG 2021 a 2023 - Banco de Dados de Síndrome Respiratória Aguda Grave - incluindo dados da COVID-19 - Conjuntos de dados - OPENDATASUS (saude.gov.br). Acesso em: 7 maio 2024.

na linguagem de programação Python (versão 3.10.9) em conjunto com a biblioteca Pandas (versão 1.5.3) para a leitura e manipulação dos conjuntos de dados em Python. Foram seguidos os métodos apresentados na sequência.

Os dados primários foram baixados diretamente do site OpenDataSUS para o período de janeiro de 2020 a abril de 2024, sendo que a última atualização é do dia 28 de abril de 2024. Os casos de VSR são considerados sempre que as colunas PCR_VSR e AN_VSR (testes de PCR e de antígeno) estão preenchidos com resultados positivos para a doença. Os casos de gripe são considerados através do registro do código 1 na coluna CLASS_FIN da base, referente à classificação final do caso.

A partir do campo idade e *tp_idade* foram criadas as seguintes faixas etárias: 0 anos (que corresponde a faixa etária de 0 a < 1 ano) e < 1 ano (que corresponde a idade entre 1 e 2 anos). Foram considerados casos de hospitalização e de internação em UTI quando os campos data da internação e data da entrada na UTI estavam preenchidos.

O cálculo do percentual de internação (hospitalização em enfermaria e UTI) pelo VSR no conjunto de internações pelas doenças classificadas como SRAG, exceto Covid-19, foi realizado pela divisão dos casos totais de VSR pela soma das demais doenças respiratórias, mês a mês do horizonte da análise (janeiro de 2020 a 28 de abril de 2024).

3. Resultados

O Quadro 37 demonstra os dados sistematizados e concatenados de forma anual, ou seja, o percentual de VSR na base do SRAG em relação às demais doenças respiratórias, exceto, Covid-19 ano a ano, para as faixas etárias entre 0 a < 1 ano de idade. Vale salientar que, pelo fato do VSR ocorrer de forma sazonal, o Quadro 37 só tem o papel de exemplificação, pois os resultados finais mês a mês estão mostrados no Quadro 38.

Quadro 37. Percentual relativo de internação pelo VSR na base do SRAG considerando-se todos os agravos registrados, exceto, Covid-19 no período de janeiro de 2020 a abril de 2024 em crianças entre 0 a < 1 ano de idade.

Caso	2020	2021	2022	2023	2024*
Outro agente etiológico	52	197	382	485	79
Outros vírus respiratórios	517	1.497	4.305	7.032	832
Influenza	138	378	904	1.517	233
Vírus sincicial respiratório	776	8.543	11.787	19.041	3.384
Total	1.483	10.615	17.378	28.075	4.528
Percentual VSR	52,3%	80,5%	67,8%	67,8%	74,7%

* Dados até o dia 28 de abril de 2024

Quadro 38. Percentual relativo de internação pelo VSR na base do SRAG considerando-se todos os agravos registrados, exceto, Covid-19 no período de janeiro de 2020 a abril de 2024 em crianças entre 0 a < 1 ano de idade, mês a mês.

Mês	Outro agente etiológico	Outros vírus respiratórios	Influenza	Vírus sincicial respiratório	Total	
					Absoluto	Percentual
jan/20	3	72	23	17	115	14,8%
fev/20	2	58	33	40	133	30,1%
mar/20	4	104	53	260	421	61,8%
abr/20	3	44	14	141	202	69,8%
mai/20	3	15	2	40	60	66,7%
jun/20	4	16	0	24	44	54,5%
jul/20	4	21	6	20	51	39,2%
ago/20	7	40	1	14	62	22,6%
set/20	5	31	1	21	58	36,2%
out/20	5	28	4	40	77	51,9%
nov/20	8	48	0	65	121	53,7%
dez/20	4	40	1	94	139	67,6%
jan/21	6	40	4	231	281	82,2%
fev/21	8	37	1	546	592	92,2%
mar/21	19	40	8	1.162	1.229	94,5%
abr/21	18	42	3	845	908	93,1%
mai/21	21	80	3	739	843	87,7%
jun/21	21	94	4	666	785	84,8%
jul/21	21	122	5	702	850	82,6%
ago/21	25	161	1	565	752	75,1%
set/21	14	258	5	460	737	62,4%
out/21	10	238	16	573	837	68,5%
nov/21	15	194	16	956	1.181	80,9%
dez/21	19	191	312	1.098	1.620	67,8%
jan/22	28	91	327	821	1.267	64,8%
fev/22	13	75	24	531	643	82,6%
mar/22	24	227	41	1.300	1.592	81,7%
abr/22	43	415	22	2.161	2.641	81,8%
mai/22	51	582	46	2.051	2.730	75,1%
jun/22	52	633	71	1.144	1.900	60,2%
jul/22	28	498	52	728	1.306	55,7%
ago/22	34	434	21	284	773	36,7%
set/22	30	395	93	248	766	32,4%
out/22	28	387	110	591	1.116	53,0%
nov/22	29	340	67	835	1.271	65,7%
dez/22	22	228	30	1.093	1.373	79,6%
jan/23	20	145	14	996	1.175	84,8%
fev/23	20	195	48	1.044	1.307	79,9%
mar/23	22	303	174	2.990	3.489	85,7%
abr/23	49	322	283	3.851	4.505	85,5%
mai/23	72	573	403	4.053	5.101	79,5%
jun/23	52	891	279	2.545	3.767	67,6%
jul/23	66	1.101	129	1.422	2.718	52,3%

ago/23	50	987	71	600	1.708	35,1%
set/23	47	898	54	320	1.319	24,3%
out/23	37	785	18	368	1.208	30,5%
nov/23	25	497	18	373	913	40,9%
dez/23	25	335	26	479	865	55,4%
jan/24	27	233	12	313	585	53,5%
fev/24	11	187	34	395	627	63,0%
mar/24	23	341	125	1.635	2.124	77,0%
abr/24	18	71	62	1.041	1.192	87,3%

O Quadro 39 mostra o total de registros por VSR na base do SRAG no período de 2020 a abril de 2024, estratificado por faixa etária e ano. Percebe-se que, em média, 87,2% (IC95%: 85,9 – 88,6) do total de casos no período ocorreu em crianças entre zero e um ano de idade. Considerando a base total e a faixa etária entre 0 anos e 4 anos de idade, havia na base 7.752 bebês com SRAG na base de dados. Dos 7.752 bebês, cerca de 63% (n=4.880) da SARG era atribuída ao VSR.

Quadro 39. Total de registros de internação pelo VSR na base do SRAG considerando-se todos os agravos registrados, exceto, Covid-19 no período de janeiro de 2020 a abril de 2024 em crianças entre 0 a < 1 ano de idade, estratificado por faixa etária.

Faixa etária	2020		2021		2022		2023		2024	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
0 ano	776	65,9%	8.543	72,0%	11.787	72,6%	19.041	75,5%	3.384	68,8%
6 meses e 1 ano	229	19,5%	1.720	14,5%	2.208	13,6%	3.548	14,1%	963	19,6%
1 e 2 anos	100	8,5%	875	7,4%	1.176	7,2%	1.200	4,8%	329	6,7%
2 e 3 anos	41	3,5%	384	3,2%	580	3,6%	690	2,7%	117	2,4%
3 e 4 anos	21	1,8%	207	1,7%	291	1,8%	468	1,9%	87	1,8%
4 e 5 anos	10	0,8%	134	1,1%	196	1,2%	263	1,0%	40	0,8%
Total	1.177	100%	11.863	100%	16.238	100%	25.210	100%	4.920	100%

ANEXO 3. ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PACIENTES TRATADOS COM PALIVIZUMABE NO SUS

Introdução

De acordo com as recomendações do Ministério da Saúde atualizadas em 2022 (22), a estratégia para prevenção da infecção pelo VSR consiste no uso do medicamento palivizumabe durante a sazonalidade do VSR para a prevenção da infecção do TRI causado pelo VSR em crianças com maior risco de complicação da doença. Ou seja, são elegíveis à prevenção com palivizumabe, as crianças prematuras nascidas com idade gestacional ≤ 28 semanas (até 28 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) e crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

Assim, os objetivos desta análise foram estimar o número de crianças tratadas anualmente com o palivizumabe, visto que esse dado não está disponível em nenhuma base pública; além de apresentar os recursos financeiros investidos anualmente pelo Ministério da Saúde para aquisição do citado medicamento.

Método

O número de crianças atendidas no SUS e elegíveis ao tratamento com o palivizumabe 100mg, por ano, foi estimado por meio da razão entre a quantidade do medicamento adquirida pelo Ministério da Saúde ano a ano e registrada no Banco de Preços em Saúde (BPS), pela quantidade média de frascos usada para tratamento de cada uma das crianças, em um ano.

A busca no BPS foi realizada no dia 12 de junho de 2024 e compreendeu o período de 2015 a 2023 das compras realizadas pelo Ministério da Saúde do palivizumabe 50mg e 100mg. A quantidade de frascos de 50mg foi transformada em 100mg, calculando-se a quantidade total adquirida na forma de palivizumabe 100mg, visto que a quantidade média usada por uma criança, por ano, considerou o uso da apresentação de 100mg do medicamento,

conforme o relatório final de recomendação nº 857/2023 do Comitê de Medicamentos da Conitec (36).

É importante salientar que o relatório nº 857/2023 do Comitê de Medicamentos da Conitec (36) considerou o peso médio dos bebês nascidos vivos com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias, considerando a idade cronológica até seis meses. Como a única população elegível para o tratamento com palivizumabe é de crianças com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias) e crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) e, portanto, com peso maior do que a população de crianças com até seis meses, a quantidade estimada de paciente e apresentada Quadro 40 pode estar superestimada.

Resultados

O Quadro 40 mostra a estimativa do número de bebês tratados com palivizumabe 100mg no período de 2015 a 2023 no âmbito do SUS, considerando-se a quantidade média do medicamento usado para o tratamento de uma criança elegível, conforme mostrado no Quadro 41. Para o tratamento desses pacientes foram necessários recursos anuais do Ministério da Saúde no montante anual apresentado no Quadro 42.

Quadro 40. Estimativa do número de crianças tratadas com palivizumabe no SUS no período de 2015 a 2023.

Variável	2015	2016	2017	2018	2019	2021	2022	2023
Palivizumabe 50mg (BR0446467) - solução injetável (frasco)	-	-	-	30.000	55.000	20.000	56.016	28.008
Palivizumabe 100mg (BR0446467) - solução injetável (frasco)	-	-	-	42.000	113.700	48.000	83.952	41.976
Palivizumabe 50mg (BR0426668) - pó liofilizado (frasco)	107.346	4.000	15.000	-	-	-	-	-
Palivizumabe 100mg (BR0333446) - pó liofilizado (frasco)	80.508	90.772	96.000	-	-	-	-	-
Palivizumabe 100mg (frascos)	134.181	92.772	103.500	57.000	141.200	58.000	111.960	55.980
Palivizumabe 100mg (mg)	13.418.100	9.277.200	10.350.000	5.700.000	14.120.000	5.800.000	11.196.000	5.598.000
Quantidade (em mg) por paciente ano*	2.375							
Estimativa anual de pacientes tratados com palivizumabe 100mg	5.651	3.907	4.359	2.401	5.947	2.443	4.715	2.358

* Ver Quadro 41

Quadro 41. Estimativa da quantidade média (em mg e frascos) de palivizumabe 100mg necessária no tratamento de um paciente elegível.

Mês do nascimento	Total de aplicações (palivizumabe 100mg)	Total de crianças elegíveis mensalmente	Total de crianças recebendo palivizumabe	Peso médio	Dose total palivizumabe (em mg)	Total de frascos (palivizumabe 100mg)	Fonte
ago/23	1			7,6	40.766	408	Relatório final nº 857 de outubro de 2023 do Comitê de Medicamentos da Conitec (36)
set/23	2			6,6	70.805	708	
out/23	3			6	96.552	966	
nov/23	4			5,5	118.008	1180	
dez/23	5			5	134.100	1341	
jan/24	5	1.192	358	3,9	104.598	1046	
fev/24	5			3,1	83.142	831	
mar/24	5			3,1	83.142	831	
abr/24	4			2,6	55.786	558	
mai/24	3			2,2	35.402	354	
jun/24	2			1,8	19.310	193	
jul/24	1			1,4	7.510	75	
Total					849.121	8.491	
Total 1 paciente ano					2.375	24	

Quadro 42. Recursos financeiros do Ministério da Saúde empregados para a aquisição do palivizumabe para tratamento, no SUS, das crianças elegíveis, no período de 2015 a 2023.

Ano	Valor anual	Data	Fonte
2015	R\$ 100.936.838,62	02/mar/15	Página 104 do Diário Oficial da União - Seção 3, número 40, de 02/03/2015 - Imprensa Nacional
2015	R\$ 103.247.090,04	24/dez/15	Página 125 do Diário Oficial da União - Seção 3, número 246, de 24/12/2015 - Imprensa Nacional
2016	R\$ 99.998.938,80	22/dez/16	Página 111 do Diário Oficial da União - Seção 3, número 245, de 22/12/2016 - Imprensa Nacional
2017	R\$ 103.478.400,00	28/nov/17	Banco de Preços em Saúde - não localizada a publicação no DOU
2018	R\$ 122.718.726,00	20/nov/18	Página 131 do Diário Oficial da União - Seção 3, número 222, de 20/11/2018 - Imprensa Nacional
2019	R\$ 110.789.250,00	10/nov/19	Página 137 do Diário Oficial da União - Seção 3, número 197, de 10/10/2019 - Imprensa Nacional
2020			Sem registro de compra
2021	R\$ 159.263.621,00	17/nov/21	Página 158 do Diário Oficial da União - Seção 3, número 215, de 17/11/2021 - Imprensa Nacional
2022	R\$ 149.851.562,80	17/ago/22	Página 147 do Diário Oficial da União - Seção 3, número 156, de 17/08/2022 - Imprensa Nacional
2022	R\$ 29.267.883,36	04/ago/22	Página 133 do Diário Oficial da União - Seção 3, número 147, de 04/08/2022 - Imprensa Nacional
2023	R\$ 140.243.720,57	17/nov/23	Página 186 do Diário Oficial da União - Seção 3, número 218, de 17/11/2023 - Imprensa Nacional

ANEXO 4. ESTRATÉGIAS DE BUSCA REALIZADA NAS BASES DE DADOS

Quadro 43. Estratégias de busca realizadas para atender à pergunta PICOS que norteou a revisão sistemática da literatura.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	#1 "Respiratory Syncytial Virus Vaccines"[MH] OR "Respiratory Syncytial Virus Vaccines"[TIAB] OR "VSR Vaccines"[TIAB] OR "VSR Vaccine"[TIAB] OR "Respiratory Syncytial Virus Vaccine"[TIAB] OR "Pf 06928316"[TIAB] OR Abrysvo[TIAB] OR Pf06928316[TIAB] OR "Pf 6928316" OR "Pf6928316"[TIAB] OR "Bivalent Respiratory syncytial virus prefusion F protein– based vaccine"[TIAB] OR "Bivalent VSR vaccine"[TIAB] OR "VSRpreF"[TIAB] OR "VSRpref vaccine"[TIAB] #2 "Respiratory Syncytial Virus Infections"[MH] OR "Respiratory Syncytial Virus Infections"[TIAB] OR "VSR Infection"[TIAB] OR "VSR Infections"[TIAB] OR "Respiratory Syncytial Virus Infection"[TIAB] OR VSR[TIAB] OR "Respiratory Syncytial Virus, Human"[MH] OR HVSR[TIAB] OR "Human respiratory syncytial virus"[TIAB] OR "HVSR Human respiratory syncytial virus"[TIAB] #3 "Pregnant Women"[MH] OR Pregnant[TIAB] #4 #1 AND #2 AND #3	96
Embase (via Elsevier)	#1 ('respiratory syncytial virus vaccine'/exp OR 'human respiratorial syncytial virus vaccine':ab,ti OR 'human respiratory syncytial pneumovirus vaccine':ab,ti OR 'human VSR vaccine':ab,ti OR 'respiratorial syncytial virus vaccine':ab,ti OR 'respiratory syncytial pneumovirus vaccine':ab,ti OR 'VSR vaccine':ab,ti OR 'vaccine, human respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'vaccine, respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'respiratory syncytial virus vaccine':ab,ti OR 'Pf 06928316':ab,ti OR 'Abrysvo':ab,ti OR 'Pf06928316':ab,ti OR 'Pf 6928316':ab,ti OR 'Pf6928316':ab,ti OR 'Bivalent Respiratory syncytial virus prefusion F protein– based vaccine':ab,ti OR 'Bivalent VSR vaccine':ab,ti OR 'VSRpreF':ab,ti OR 'VSRpref vaccine':ab,ti) #2 ('respiratory syncytial virus infection'/exp OR 'Human respiratory syncytial virus'/exp OR 'human respiratory syncytial virus infection':ab,ti OR 'infection by respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'infection by VSR':ab,ti OR 'infection caused by respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'infection due to respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'respiratory syncytial viral infection':ab,ti OR 'VSR':ab,ti OR 'respiratory syncytial viral infections':ab,ti OR 'VSR infection':ab,ti OR 'VSR infections':ab,ti OR 'respiratory syncytial viral infection':ab,ti OR 'respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'respirosyncytial virus':ab,ti OR 'syncytial respiratory virus':ab,ti OR 'Syncytial virus':ab,ti OR 'virus, respiratory syncytial':ab,ti) #3 ('pregnant women'/exp OR 'pregnant':ab,ti) #4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #5 #1 AND #2 AND #3	37
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Vaccines] explode all trees #2 Pregnant #3 #1 AND #2	11
Total		144

ANEXO 5. ESTUDOS EXCLUÍDOS E OS MOTIVOS DA EXCLUSÃO

Quadro 44. Estudos excluídos e motivos da exclusão na fase 2.

Número	Referência	Motivo de exclusão
1	Safety and immunogenicity of an investigational respiratory syncytial virus vaccine (VSRPreF3) in mothers and their infants: a phase 2 randomized trial.	Intervenção errada
2	Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants.	Intervenção errada

Referências dos estudos excluídos

1. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 30;383(5):426–39.
2. Bebia Z, Reyes O, Jeanfreau R, Kantele A, De Leon RG, Sánchez MG, et al. Safety and Immunogenicity of an Investigational Respiratory Syncytial Virus Vaccine (RSVPreF3) in Mothers and Their Infants: A Phase 2 Randomized Trial. *J Infect Dis*. 2023 Aug 11;228(3):299–310.

ANEXO 6. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

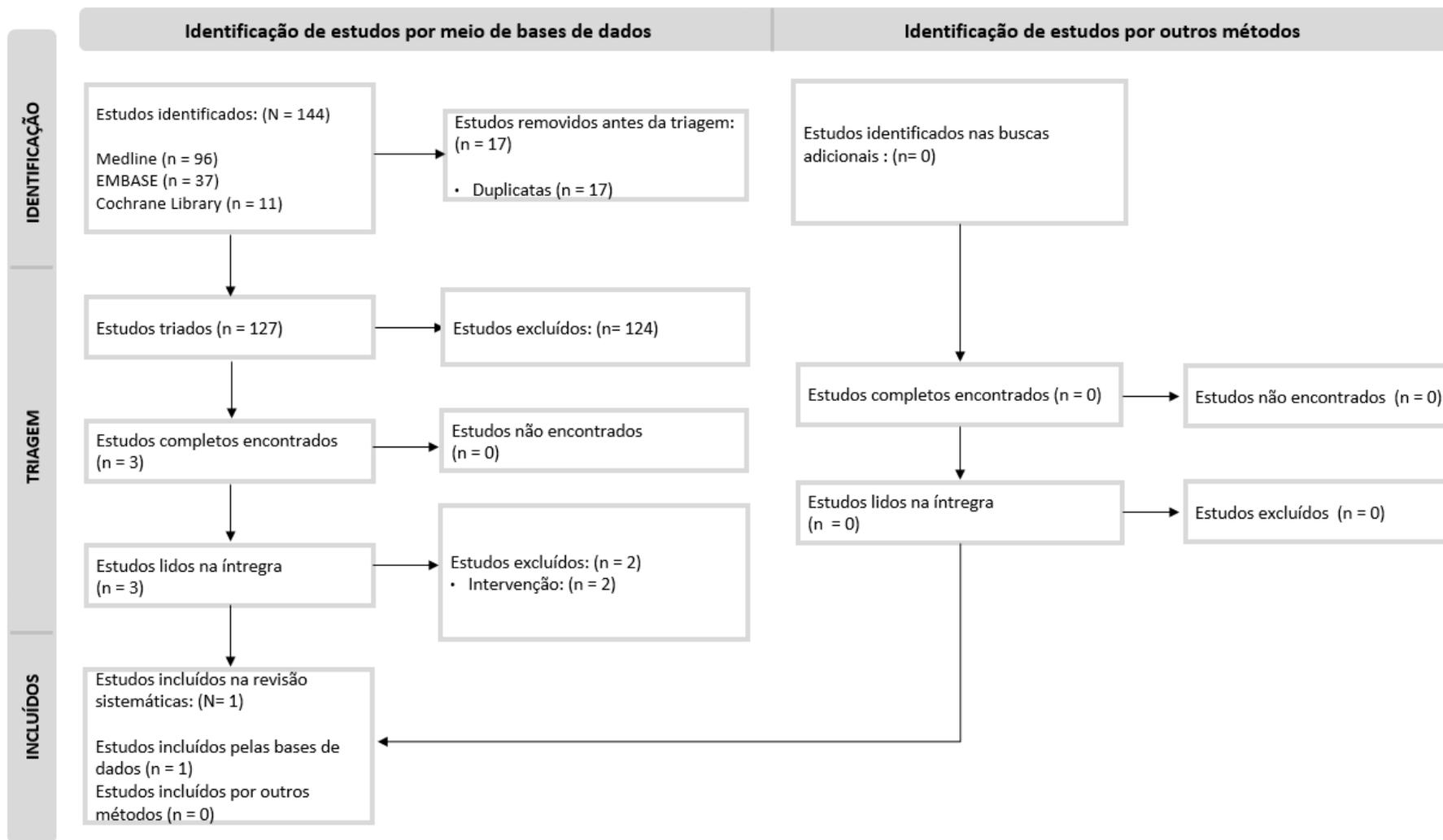


Figura 21. Fluxograma de seleção dos estudos incluídos na revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança da vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante).

ANEXO 7. DETALHAMENTO DA AVALIAÇÃO DOS DOMÍNIOS DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA, POR MEIO DO INSTRUMENTO ROB 2.0

Quadro 45. Avaliação dos domínios do risco de viés pela ferramenta RoB 2.0, considerando os desfechos avaliados pelo estudo MATISSE.

Domínios	Questões de sinalização	Kapmann <i>et al.</i> , (2023)	Comentários
Viés do processo de randomização	1.1. A sequência de alocação foi randomizada?	S	A randomização foi implementada centralmente através de um sistema baseado na Internet.
	1.2. A sequência de alocação foi ocultada até que os participantes fossem inscritos e designados para as intervenções?	S	
	1.3. As diferenças entre os grupos na linha de base sugeriram um problema com o processo de randomização?	N	Os dados sobre características e número de pessoas em cada braço do estudo não evidenciam diferenças entre os grupos.
	Julgamento do risco de viés	Baixo	
Viés devido a desvios das intervenções pretendidas	2.1. Os participantes estavam cientes de sua intervenção designada durante o estudo?	N	Uma terceira parte não envolvida no estudo foi responsável pela preparação e dispensação de todo o produto investigacional e se esforçou para garantir que não houvesse diferenças no tempo necessário para dispensar ou na apresentação visual dos produtos investigacionais após a randomização. A aparência física da vacina e do placebo foi igualada. A gestante, o investigador, o coordenador do estudo e todos os funcionários do local ficaram cegos.
	2.2. Os cuidadores e as pessoas que realizaram as intervenções estavam cientes da intervenção atribuída aos participantes durante o estudo?	N	
	2.3. Se S/PS/NI para 2.1 ou 2.2: Houve desvios das intervenções pretendidas que surgiram devido ao contexto experimental?	-	
	2.4. Se S/PS para 2.3: Esses desvios provavelmente afetaram o resultado?	-	
	2.5. Se S/PS/NI para 2.4: Esses desvios das intervenções pretendidas foram equilibrados entre os grupos?	-	
	2.6. Uma análise apropriada foi usada para estimar o efeito da atribuição da intervenção?	S	Os pesquisadores analisaram os resultados através de análises por intenção de tratar modificada.
	2.7. Se N/PN/NI para 2.6: Houve potencial para um impacto substancial (no resultado) da falha em analisar os participantes do grupo para o qual foram randomizados?	-	
	Julgamento do risco de viés	Baixo	

Viés devido a dados faltantes dos desfechos	3.1 Os dados para este desfecho estavam disponíveis para todos, ou quase todos, os participantes randomizados?	S	Em cada grupo, dados estavam ausentes para 3 lactentes adicionais que teriam se qualificado como casos de doença grave do trato respiratório inferior associada ao VSR atendida medicamente dentro de 90 dias após o nascimento. A imputação mostrou que os resultados ausentes não tiveram efeito nas conclusões.
	3.2 Se N/PN/NI para 3.1: Há evidências de que o resultado não foi influenciado pela falta de dados do resultado?	-	
	3.3 Se N/PN para 3,2: A falta de dados no desfecho pode depender de seu valor verdadeiro?	-	
	3.4 Se S/PS/NI para 3.3: É provável que a perda de dados no desfecho dependa de seu valor verdadeiro?	-	
	Julgamento do risco de viés	Baixo	
Viés na mensuração dos desfechos	4.1 O método de mensuração do resultado foi inapropriado?	N	
	4.2 A mensuração ou apuração do desfecho pode ter diferido entre os grupos de intervenção?	N	A mensuração do desfecho foi igual em ambos os grupos.
	4.3 Os avaliadores dos desfechos estavam cientes da intervenção recebida pelos participantes do estudo?	N	Os pesquisadores, coordenador do estudo e todos os funcionários do local estavam cegos.
	4.4 Se S/PS/NI para 4.3: A avaliação do desfecho pode ter sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	
	4.5 Se S/PS/NI para 4.4: É provável que a avaliação do resultado tenha sido influenciada pelo conhecimento da intervenção recebida?	-	
	Julgamento do risco de viés	Baixo	
Viés na seleção dos resultados relatados	5.1 Os dados que produziram este resultado foram analisados de acordo com um plano de análise pré-especificado que foi finalizado antes que os dados dos desfechos sem cegamento estivessem disponíveis para análise?	S	O ensaio foi analisado de acordo com um plano pré-especificado que foi finalizado antes que os dados não cegos dos resultados estivessem disponíveis para análise.
	5.2 ... múltiplas mensurações de desfechos elegíveis (por exemplo, escalas, definições, pontos de tempo) dentro do domínio de resultado?	N	Todos os resultados elegíveis relatados para o domínio de resultados correspondem a todas as medições de resultados pretendidas.
	5.3 ...múltiplas análises elegíveis dos dados?	N	Todas as análises realizadas estavam de acordo com o protocolo pré-especificado.
	Julgamento do risco de viés	Baixo	
Viés Geral	Julgamento do risco de viés	Baixo	

ANEXO 8. EVENTOS ADVERSOS NAS GESTANTES E BEBÊS

A comparação das frequências relativas e absolutas entre os grupos foi realizada considerando tabela de contingência 2x2, pelo método de Altman (1991)⁴. Para tanto, foram considerados as frequências absolutas de participantes com EA e sem EA nos grupos expostos a Vacina VSR A e B (recombinante) e Placebo relatados no material suplementar do ECR MATISSE (56). Todos os cálculos foram feitos pela ferramenta MedCalc⁵ e as frequências absolutas e relativas dos participantes com eventos entre os grupos podem ser verificadas nos quadros abaixo. Todos os resultados demonstraram que não há diferença estatisticamente significativa entre os grupos (vacinado vs. placebo) ($p>0,05$).

Quadro 46. Eventos adversos* notificados em participantes maternas no prazo de 1 mês após a vacinação a partir do estudo clínico MATISSE.

Classe de sistemas de órgãos Termo preferido	RSVpreF (N†=3682) n‡ (%)	Placebo (N†=3675) n‡ (%)
Doenças hematológicas e linfáticas	30 (0,8)	29 (0,8)
Anemia	14 (0,4)	22 (0,6)
Anemia ferropriva	4 (0,1)	6 (0,2)
Cardiopatias	21 (0,6)	20 (0,5)
Padrão de frequência cardíaca fetal não tranquilizador	5 (0,1)	7 (0,2)
Taquicardia	6 (0,2)	2 (<0,1)
Doenças gastrointestinais	34 (0,9)	36 (1,0)
Dor abdominal	7 (0,2)	3 (<0,1)
Náusea	6 (0,2)	2 (<0,1)
Vômito	6 (0,2)	1 (<0,1)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	17 (0,5)	20 (0,5)
Fadiga	1 (<0,1)	8 (0,2)
Doenças hepatobiliares	10 (0,3)	17 (0,5)
Colestase da gravidez	5 (0,1)	13 (0,4)
Infecções e infestações	72 (2,0)	75 (2,0)
Gastroenterite	10 (0,3)	4 (0,1)
Infecção do trato respiratório superior	1 (<0,1)	6 (0,2)
Infecção urinária	22 (0,6)	20 (0,5)
Candidíase vulvovaginal	3 (<0,1)	7 (0,2)
Investigações	35 (1,0)	32 (0,9)
Teste positivo SARS-CoV-2	23 (0,6)	22 (0,6)
Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	21 (0,6)	14 (0,4)
Dor nas costas	6 (0,2)	8 (0,2)

⁴ Altman DG (1991) Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall.

⁵ Disponível em: <https://www.medcalc.org/index.php>. Acesso em 02/07/2024.

Doenças do sistema nervoso	22 (0,6)	18 (0,5)
Dor de cabeça	7 (0,2)	8 (0,2)
Gravidez, puerpério e condições perinatais	256 (7,0)	228 (6,2)
Trabalho de parto preso	7 (0,2)	8 (0,2)
Síndrome do sofrimento fetal	9 (0,2)	8 (0,2)
Restrição do crescimento fetal	9 (0,2)	7 (0,2)
Diabetes gestacional	23 (0,6)	16 (0,4)
Hipertensão gestacional	30 (0,8)	22 (0,6)
Oligodrâmnio	8 (0,2)	8 (0,2)
Polidrâmnio	8 (0,2)	11 (0,3)
Hemorragia pós-parto	5 (0,1)	7 (0,2)
Pré-eclâmpsia	37 (1,0)	32 (0,9)
Parto prematuro	79 (2,1)	70 (1,9)
Trabalho de parto prematuro	13 (0,4)	11 (0,3)
Ruptura prematura de membranas	12 (0,3)	7 (0,2)
Separação prematura da placenta	6 (0,2)	4 (0,1)
Rotura prematura de membranas pré-termo	9 (0,2)	4 (0,1)
Trabalho ameaçado	16 (0,4)	11 (0,3)
Contrações uterinas durante a gravidez	2 (<0,1)	7 (0,2)
Doenças vasculares	13 (0,4)	14 (0,4)
Hipertensão	10 (0,3)	8 (0,2)

RSVpreF=vacina baseada na proteína F de pré-fusão do vírus sincicial respiratório. Os resultados referem-se à população de segurança infantil. A data de corte dos dados foi 02 de setembro de 2022. *Eventos adversos relatados em $\geq 0,2\%$ dos participantes em ambos os grupos e na classe de sistemas de órgãos associados. Ausência de diferença identificada ($p>0,05$). † Número de participantes no grupo especificado. Esse valor é o denominador para os cálculos percentuais. ‡ Número de participantes relatando ≥ 1 ocorrência da categoria de evento especificada.

Quadro 47. Eventos adversos* notificados em participantes infantis desde o nascimento até 1 mês de idade a partir dos resultados do estudo clínico MATISSE.

Classe de sistemas de órgãos Termo preferido	RSVpreF (N†=3682) n‡ (%)	Placebo (N†=3675) n‡ (%)
Cardiopatias	26 (0,7)	27 (0,8)
Bradicardia	6 (0,2)	9 (0,3)
Estenose da valva pulmonar	6 (0,2)	7 (0,2)
Doenças congênitas, familiares e genéticas	277 (7,8)	281 (7,9)
Anquiloglossia congênita	53 (1,5)	38 (1,1)
Comunicação interatrial	30 (0,8)	46 (1,3)
Marca de nascença	9 (0,3)	8 (0,2)
Nevo congênito	42 (1,2)	29 (0,8)
Covinhas congênitas da pele	7 (0,2)	10 (0,3)
Criptoquismo	7 (0,2)	13 (0,4)
Displasia do desenvolvimento do quadril	10 (0,3)	10 (0,3)
Hidrocele	15 (0,4)	6 (0,2)

Hipospádia	7 (0,2)	11 (0,3)
Gravata de batom	6 (0,2)	7 (0,2)
Laringomalácia	8 (0,2)	2 (<0,1)
Microcefalia	5 (0,1)	7 (0,2)
Nevus flammeus	14 (0,4)	12 (0,3)
Persistência do canal arterial	12 (0,3)	11 (0,3)
Polidactília	6 (0,2)	9 (0,3)
Defeito do septo ventricular	15 (0,4)	20 (0,6)
Doenças oculares	23 (0,6)	27 (0,8)
Hemorragia conjuntival	3 (<0,1)	9 (0,3)
Dacriostenose adquirida	11 (0,3)	7 (0,2)
Doenças gastrointestinais	121 (3,4)	97 (2,7)
Constipação	13 (0,4)	15 (0,4)
Flatulência	11 (0,3)	5 (0,1)
Doença do refluxo gastroesofágico	24 (0,7)	19 (0,5)
Cólica infantil	8 (0,2)	6 (0,2)
Hérnia umbilical	21 (0,6)	19 (0,5)
Vômito	11 (0,3)	5 (0,1)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	40 (1,1)	38 (1,1)
Febre neonatal	6 (0,2)	2 (<0,1)
Hipotermia	7 (0,2)	5 (0,1)
Macrossomia	11 (0,3)	9 (0,3)
Febre	10 (0,3)	12 (0,3)
Doenças hepatobiliares	112 (3,1)	105 (3,0)
Hiperbilirrubinemia neonatal	108 (3,0)	104 (2,9)
Infecções e infestações	122 (3,4)	125 (3,5)
Conjuntivite	15 (0,4)	16 (0,4)
Conjuntivite bacteriana	2 (<0,1)	9 (0,3)
Infeção	18 (0,5)	14 (0,4)
Candidíase oral	9 (0,3)	18 (0,5)
Sépsis	8 (0,2)	4 (0,1)
Sepse neonatal	20 (0,6)	21 (0,6)
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	33 (0,9)	43 (1,2)
Fratura da clavícula	5 (0,1)	11 (0,3)
Contusão	10 (0,3)	7 (0,2)
Investigações	86 (2,4)	74 (2,1)
Apgar baixo	8 (0,2)	4 (0,1)
Temperatura corporal aumentada	12 (0,3)	12 (0,3)
Sopro cardíaco	21 (0,6)	24 (0,7)
Saturação de oxigênio diminuída	7 (0,2)	4 (0,1)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	120 (3,4)	110 (3,1)
Desidratação	7 (0,2)	5 (0,1)
Hipoglicemia	42 (1,2)	39 (1,1)

Hipoglicemia neonatal	39 (1,1)	29 (0,8)
Alimentação inadequada do lactente	9 (0,3)	15 (0,4)
Ganho de peso pobre	7 (0,2)	5 (0,1)
Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	26 (0,7)	23 (0,6)
Torcicolo	6 (0,2)	5 (0,1)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo cistos e pólipos)	21 (0,6)	24 (0,7)
Acrochordon	1 (<0,1)	7 (0,2)
Hemangioma	12 (0,3)	8 (0,2)
Doenças do sistema nervoso	40 (1,1)	25 (0,7)
Cisto cerebral	6 (0,2)	3 (<0,1)
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	7 (0,2)	3 (<0,1)
Gravidez, puerpério e condições perinatais	600 (16,8)	554 (15,6)
Caput succedaneum	18 (0,5)	23 (0,6)
Cefalohematoma	15 (0,4)	16 (0,4)
Icterícia neonatal	257 (7,2)	240 (6,7)
Grande para a idade gestacional	23 (0,6)	17 (0,5)
Bebê de baixo peso ao nascer	181 (5,1)	155 (4,4)
Coloração de mecônio	6 (0,2)	9 (0,3)
Bebê prematuro	202 (5,7)	169 (4,7)
Cordão umbilical em volta do pescoço	32 (0,9)	38 (1,1)
Cordão umbilical ao redor do pescoço	15 (0,4)	13 (0,4)
Granuloma umbilical	9 (0,3)	13 (0,4)
Doenças renais e urinárias	15 (0,4)	26 (0,7)
Hidronefrose	5 (0,1)	9 (0,3)
Pielocaliectasia	5 (0,1)	8 (0,2)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	250 (7,0)	237 (6,7)
Cianose neonatal	10 (0,3)	12 (0,3)
Dispneia	6 (0,2)	1 (<0,1)
Hipóxia	8 (0,2)	4 (0,1)
Apneia infantil	14 (0,4)	6 (0,2)
Síndrome de aspiração de mecônio	12 (0,3)	8 (0,2)
Asfixia neonatal	9 (0,3)	9 (0,3)
Desconforto respiratório neonatal	19 (0,5)	20 (0,6)
Síndrome do desconforto respiratório neonatal	11 (0,3)	15 (0,4)
Pneumotórax	7 (0,2)	6 (0,2)
Distúrbio respiratório neonatal	6 (0,2)	4 (0,1)
Desconforto respiratório	67 (1,9)	63 (1,8)
Taquipneia	14 (0,4)	20 (0,6)
Taquipneia transitória do recém-nascido	47 (1,3)	48 (1,3)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	134 (3,8)	123 (3,5)
Fralda de dermatite	30 (0,8)	36 (1,0)
Eczema infantil	9 (0,3)	12 (0,3)

Eritema tóxico neonato	16 (0,4)	12 (0,3)
Erupção	19 (0,5)	17 (0,5)
Dermatite seborreica	12 (0,3)	5 (0,1)
Doenças vasculares	10 (0,3)	15 (0,4)
Cianose	4 (0,1)	8 (0,2)

RSVpref=vacina baseada na proteína F de pré-fusão do vírus sincicial respiratório. Os resultados referem-se à população de segurança infantil. A data de corte dos dados foi 02 de setembro de 2022. * Eventos adversos relatados em $\geq 0,2\%$ dos participantes em ambos os grupos e na classe de sistemas de órgãos associados. Ausência de diferença identificada ($p>0,05$). † Número de participantes no grupo especificado. Esse valor é o denominador para os cálculos percentuais. ‡ Número de participantes relatando ≥ 1 ocorrência da categoria de evento especificada.

Quadro 48. Eventos adversos graves* notificados em participantes maternas desde a vacinação até 6 meses após o parto a partir dos resultados do estudo clínico MATISSE.

Classe de sistemas de órgãos Termo preferido	RSVpref (N†=3682) n‡ (%)	Placebo (N†=3675) n‡ (%)
Cardiopatias	60 (1,6)	60 (1,6)
Bradicardia fetal	8 (0,2)	12 (0,3)
Anormalidade da desaceleração da frequência cardíaca fetal	6 (0,2)	12 (0,3)
Padrão de frequência cardíaca fetal não tranquilizador	36 (1,0)	29 (0,8)
Doenças hepatobiliares	17 (0,5)	17 (0,5)
Coletase da gravidez	11 (0,3)	6 (0,2)
Infecções e infestações	47 (1,3)	44 (1,2)
Infecção da cavidade amniótica	8 (0,2)	5 (0,1)
Infecção urinária	6 (0,2)	6 (0,2)
Investigações	21 (0,6)	15 (0,4)
Frequência cardíaca fetal anormal	7 (0,2)	2 (<0,1)
Monitorização fetal anormal	4 (0,1)	6 (0,2)
Gravidez, puerpério e condições perinatais	446 (12,1)	411 (11,2)
Trabalho de parto anormal	5 (0,1)	7 (0,2)
Trabalho de parto preso	36 (1,0)	42 (1,1)
Apresentação Breech	6 (0,2)	5 (0,1)
Desproporção cefalopélvica	14 (0,4)	19 (0,5)
Falha na indução do trabalho de parto	8 (0,2)	8 (0,2)
Falso trabalho de parto	2 (<0,1)	6 (0,2)
Morte fetal/natimorto	10 (0,3)	8 (0,2)
Síndrome do sofrimento fetal	66 (1,8)	60 (1,6)
Restrição do crescimento fetal	15 (0,4)	10 (0,3)
Macrossomia fetal	5 (0,1)	8 (0,2)
Hipertensão gestacional	41 (1,1)	38 (1,0)
Hemorragia na gravidez	7 (0,2)	3 (<0,1)
Trabalho de parto obstruído	15 (0,4)	11 (0,3)
Oligodrômio	15 (0,4)	20 (0,5)
Hemorragia pós-parto	28 (0,8)	32 (0,9)
Pré-eclâmpsia	68 (1,8)	53 (1,4)

Parto prematuro	28 (0,8)	23 (0,6)
Trabalho de parto prematuro	16 (0,4)	10 (0,3)
Ruptura prematura de membranas	15 (0,4)	16 (0,4)
Separação prematura da placenta	19 (0,5)	12 (0,3)
Rotura prematura de membranas pré-termo	15 (0,4)	10 (0,3)
Trabalho de parto prolongado	23 (0,6)	21 (0,6)
Gravidez prolongada	9 (0,2)	7 (0,2)
Ruptura prolongada de membranas	9 (0,2)	10 (0,3)
Retenção de placenta ou membranas	8 (0,2)	5 (0,1)
Trabalho ameaçado	13 (0,4)	14 (0,4)
Doenças vasculares	14 (0,4)	13 (0,4)
Hipertensão	13 (0,4)	6 (0,2)

RSVpreF=vacina baseada na proteína F de pré-fusão do vírus sincicial respiratório. Os resultados são para a população de segurança materna. A data de corte dos dados foi 02 de setembro de 2022. * Eventos adversos graves notificados em $\geq 0,2\%$ dos participantes em ambos os grupos e na classe de sistemas de órgãos associados. † Número de participantes no grupo especificado. Esse valor é o denominador para os cálculos percentuais. ‡ Número de participantes relatando ≥ 1 ocorrência da categoria de evento especificada.

Quadro 49. Eventos adversos graves* notificados em participantes infantis desde o nascimento até aos 24 meses de idade a partir dos resultados do estudo clínico MATISSE.

Classe de sistemas de órgãos Termo preferido	RSVpreF (N†=3682) n‡ (%)	Placebo (N†=3675) n‡ (%)
Cardiopatias	19 (0,5)	14 (0,4)
Estenose da valva pulmonar	6 (0,2)	6 (0,2)
Doenças congênitas, familiares e genéticas	152 (4,3)	189 (5,3)
Anquiloglossia congênita	15 (0,4)	10 (0,3)
Comunicação interatrial	31 (0,9)	40 (1,1)
Criptoquismo	7 (0,2)	16 (0,4)
Displasia do desenvolvimento do quadril	11 (0,3)	12 (0,3)
Hipospádia	7 (0,2)	11 (0,3)
Microcefalia	5 (0,1)	7 (0,2)
Persistência do canal arterial	12 (0,3)	10 (0,3)
Defeito do septo ventricular	15 (0,4)	20 (0,6)
Doenças gastrointestinais	24 (0,7)	29 (0,8)
Hérnia inguinal	6 (0,2)	6 (0,2)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	13 (0,4)	19 (0,5)
Febre	2 (<0,1)	6 (0,2)
Doenças hepatobiliares	53 (1,5)	42 (1,2)
Hiperbilirrubinemia neonatal	49 (1,4)	40 (1,1)
Infecções e infestações	108 (3,0)	90 (2,5)
Gastroenterite	14 (0,4)	12 (0,3)
Infeção	13 (0,4)	12 (0,3)
Sepsis	9 (0,3)	4 (0,1)
Sepse neonatal	19 (0,5)	19 (0,5)

Infecção urinária	12 (0,3)	14 (0,4)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	51 (1,4)	44 (1,2)
Desidratação	6 (0,2)	8 (0,2)
Fracasso no crescimento pômdero-estatural	6 (0,2)	5 (0,1)
Hipoglicemia	20 (0,6)	17 (0,5)
Hipoglicemia neonatal	13 (0,4)	10 (0,3)
Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	17 (0,5)	13 (0,4)
Torcicolo	5 (0,1)	7 (0,2)
Doenças do sistema nervoso	42 (1,2)	31 (0,9)
Cisto cerebral	6 (0,2)	3 (<0,1)
Convulsão febril	5 (0,1)	6 (0,2)
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	6 (0,2)	3 (<0,1)
Gravidez, puerpério e condições perinatais	140 (3,9)	126 (3,5)
Icterícia neonatal	75 (2,1)	66 (1,9)
Bebê de baixo peso ao nascer	27 (0,8)	31 (0,9)
Bebê prematuro	49 (1,4)	42 (1,2)
Cordão umbilical em volta do pescoço	6 (0,2)	10 (0,3)
Doenças renais e urinárias	12 (0,3)	22 (0,6)
Hidronefrose	5 (0,1)	9 (0,3)
Pielocaliectasia	5 (0,1)	8 (0,2)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	163 (4,6)	149 (4,2)
Hipóxia	6 (0,2)	3 (<0,1)
Apneia infantil	10 (0,3)	3 (<0,1)
Síndrome de aspiração de mecônio	9 (0,3)	7 (0,2)
Asfixia neonatal	8 (0,2)	7 (0,2)
Desconforto respiratório neonatal	11 (0,3)	14 (0,4)
Síndrome do desconforto respiratório neonatal	10 (0,3)	14 (0,4)
Desconforto respiratório	47 (1,3)	43 (1,2)
Taquipneia	6 (0,2)	8 (0,2)
Taquipneia transitória do recém-nascido	33 (0,9)	29 (0,8)

RSVpreF=vacina baseada na proteína F de pré-fusão do vírus sincicial respiratório. Os resultados referem-se à população de segurança infantil. A data de corte dos dados foi 02 de setembro de 2022. * Eventos adversos relatados em $\geq 0,2\%$ dos participantes em ambos os grupos e na classe de sistemas de órgãos associados. Ausência de diferença identificada ($p>0,05$). † Número de participantes no grupo especificado. Esse valor é o denominador para os cálculos percentuais. ‡ Número de participantes relatando ≥ 1 ocorrência da categoria de evento especificada.

Quadro 50. Eventos adversos graves ou com risco de vida relatados em participantes maternas dentro de 1 mês após a vacinação a partir dos resultados do estudo clínico MATISSE.

Classe de sistemas de órgãos Termo preferido	RSVpreF (N†=3682) n‡ (%)	Placebo (N†=3675) n‡ (%)
Qualquer	81 (2,2)	56 (1,5)
Doenças hematológicas e linfáticas	0	1 (<0,1)
Anemia	0	1 (<0,1)
Cardiopatias	6 (0,2)	3 (<0,1)

Bradycardia fetal	0	2 (<0,1)
Anormalidade da desaceleração da frequência cardíaca fetal	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Incompetência da valva mitral	1 (<0,1)	0
Padrão de frequência cardíaca fetal não tranquilizador	3 (<0,1)	0
Taquicardia	1 (<0,1)	0
Doenças gastrointestinais	0	3 (<0,1)
Dor abdominal	0	1 (<0,1)
Diarreia	0	1 (<0,1)
Hemorragia hemorroidária	0	1 (<0,1)
Doenças hepatobiliares	2 (<0,1)	5 (0,1)
Colestase	0	1 (<0,1)
Colestase da gravidez	2 (<0,1)	4 (0,1)
Doenças do sistema imunitário	1 (<0,1)	0
Incompatibilidade Rhesus	1 (<0,1)	0
Infecções e infestações	6 (0,2)	3 (<0,1)
Endometrite	1 (<0,1)	0
Gastroenterite	2 (<0,1)	0
Doença pilonidal	0	1 (<0,1)
Pielonefrite	0	1 (<0,1)
Infecção urinária	3 (<0,1)	1 (<0,1)
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	3 (<0,1)	1 (<0,1)
Fratura de tornozelo	1 (<0,1)	0
Lesão perineal	1 (<0,1)	0
Ruptura uterina	1 (<0,1)	0
Lesão vulvovaginal	0	1 (<0,1)
Investigações	2 (<0,1)	0
Temperatura corporal aumentada	1 (<0,1)	0
Frequência cardíaca fetal anormal	1 (<0,1)	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	1 (<0,1)	0
Diabetes mellitus	1 (<0,1)	0
Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	1 (<0,1)	0
Dor nas extremidades	1 (<0,1)	0
Doenças do sistema nervoso	0	1 (<0,1)
Epilepsia	0	1 (<0,1)
Gravidez, puerpério e condições perinatais	63 (1,7)	36 (1,0)
Trabalho de parto anormal	1 (<0,1)	0
Trabalho de parto preso	2 (<0,1)	1 (<0,1)
Desproporção céfalo-pélvica	0	1 (<0,1)
Eclampsia	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Falso trabalho de parto	0	1 (<0,1)
Morte fetal†	2 (<0,1)	2 (<0,1)
Síndrome do sofrimento fetal	4 (0,1)	5 (0,1)
Restrição do crescimento fetal	1 (<0,1)	1 (<0,1)

Hiopcinesia fetal	2 (<0,1)	0
Má perfusão vascular fetal	0	1 (<0,1)
Hemorragia materno-fetal	1 (<0,1)	0
Hipertensão gestacional	2 (<0,1)	1 (<0,1)
Síndrome HELLP	2 (<0,1)	1 (<0,1)
Hemorragia na gravidez	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Trabalho de parto obstruído	0	1 (<0,1)
Oligodrâmnio	2 (<0,1)	1 (<0,1)
Insuficiência placentária	1 (<0,1)	0
Polidrâmnio	0	1 (<0,1)
Hemorragia pós-parto	2 (<0,1)	0
Pré-eclâmpsia	17 (0,5)	7 (0,2)
Parto prematuro	8 (0,2)	4 (0,1)
Trabalho de parto prematuro	4 (0,1)	0
Ruptura prematura de membranas	3 (<0,1)	2 (<0,1)
Separação prematura da placenta	2 (<0,1)	3 (<0,1)
Rotura prematura de membranas pré-termo	3 (<0,1)	0
Ruptura prolongada de membranas	0	1 (<0,1)
Retenção de placenta ou membranas	2 (<0,1)	0
Ruptura espontânea de membranas	0	1 (<0,1)
Trabalho ameaçado	4 (0,1)	3 (<0,1)
Anormalidade do cordão umbilical	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Prolapso do cordão umbilical	0	2 (<0,1)
Atonia uterina	2 (<0,1)	0
Transtornos psiquiátricos	1 (<0,1)	0
Transtorno de ansiedade	1 (<0,1)	0
Doenças renais e urinárias	2 (<0,1)	0
Nefrolitíase	1 (<0,1)	0
Compromisso renal	1 (<0,1)	0
Doenças do aparelho reprodutor e da mama	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Hemorragia uterina	1 (<0,1)	0
Corrimento	0	1 (<0,1)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	0	1 (<0,1)
Cisto dérmico	0	1 (<0,1)
Doenças vasculares	0	3 (<0,1)
Hipertensão	0	2 (<0,1)
Hipotensão	0	1 (<0,1)

HELLP=hemólise, enzimas hepáticas elevadas e plaquetas baixas. RSVpreF=vacina baseada na proteína F de pré-fusão do vírus sincicial respiratório. Os resultados referem-se à população de segurança infantil. A data de corte dos dados foi 02 de setembro de 2022. * Eventos adversos relatados em $\geq 0,2\%$ dos participantes em ambos os grupos e na classe de sistemas de órgãos associados. Ausência de diferença identificada ($p>0,05$). † Número de participantes no grupo especificado. Esse valor é o denominador para os cálculos percentuais. ‡ Número de participantes relatando ≥ 1 ocorrência da categoria de evento especificada.

Quadro 51. Eventos adversos graves ou com risco de vida relatados em participantes infantis do nascimento ao 1 mês de idade a partir dos resultados do estudo clínico MATISSE.

Classe de sistemas de órgãos	RSVpreF	Placebo
Termo preferido	(N†=3568)	(N†=3558)
	n‡ (%)	n‡ (%)
Qualquer	183 (5,1)	160 (4,5)
Doenças hematológicas e linfáticas	5 (0,1)	2 (<0,1)
Anemia neonatal	2 (<0,1)	0
Hemólise neonatal	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Linfadenite	0	1 (<0,1)
Policitemia	1 (<0,1)	0
Policitemia neonatória	1 (<0,1)	0
Trombocitopenia neonatal	1 (<0,1)	0
Cardiopatias	6 (0,2)	3 (<0,1)
Incompetência da valva aórtica	1 (<0,1)	0
Bloqueio atrioventricular completo	1 (<0,1)	0
Bradycardia	2 (<0,1)	2 (<0,1)
Bradycardia neonatal	1 (<0,1)	0
Incompetência da valva mitral	1 (<0,1)	0
Estenose da valva pulmonar	0	1 (<0,1)
Espessamento da valva pulmonar	1 (<0,1)	0
Incompetência da valva tricúspide	1 (<0,1)	0
Doenças congênitas, familiares e genéticas	22 (0,6)	28 (0,8)
Anquiloglossia congênita	3 (<0,1)	0
Comunicação interatrial	3 (<0,1)	5 (0,1)
Anomalia cromossômica autossômica	1 (<0,1)	0
Deleção cromossômica	0	1 (<0,1)
Fissura labiopalatina	0	1 (<0,1)
Fissura palatina	0	1 (<0,1)
Coarctação da aorta	0	1 (<0,1)
Anomalia congênita do sistema nervoso central	1 (<0,1)	0
Infecção congênita por citomegalovírus	0	1 (<0,1)
Malformação congênita do pé	0	1 (<0,1)
Megacólon congênito	1 (<0,1)	0
Monorquidismo congênito	1 (<0,1)	0
Sífilis congênita	2 (<0,1)	0
Craniossinostose	1 (<0,1)	0
Fibrose cística	1 (<0,1)	0
Surdez congênita	0	1 (<0,1)
Displasia do desenvolvimento do quadril	2 (<0,1)	2 (<0,1)
Galactosemia	0	1 (<0,1)
Genitália externa ambígua	0	1 (<0,1)
Cardiopatia congênita	0	1 (<0,1)
Síndrome do coração esquerdo hipoplásico	0	1 (<0,1)

Hipospádia	0	1 (<0,1)
Erro inato do metabolismo	1 (<0,1)	0
Má rotação intestinal	0	1 (<0,1)
Gravata de batom	0	1 (<0,1)
Laringomalácia	0	1 (<0,1)
Shunt cardíaco da esquerda para a direita	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido	0	3 (<0,1)
Persistência do canal arterial	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Estenose pilórica	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Displasia renal	1 (<0,1)	0
Espinha bífida oculta	0	1 (<0,1)
Talipes	2 (<0,1)	1 (<0,1)
Hipoplasia ventricular	0	1 (<0,1)
Defeito do septo ventricular	2 (<0,1)	3 (<0,1)
Doenças gastrointestinais	5 (0,1)	4 (0,1)
Constipação	0	1 (<0,1)
Diarreia	0	1 (<0,1)
Doença do refluxo gastroesofágico	0	2 (<0,1)
Íleo	1 (<0,1)	0
Cólica infantil	1 (<0,1)	0
Íleo meconial	1 (<0,1)	0
Colite necrosante	2 (<0,1)	0
Obstrução gástrica	1 (<0,1)	0
Pneumoperitônio	1 (<0,1)	0
Vômito	0	1 (<0,1)
Distúrbios gerais e condições do local de administração	3 (<0,1)	1 (<0,1)
Síndrome de abstinência neonatal	1 (<0,1)	0
Hipotermia	2 (<0,1)	0
Síndrome de disfunção de múltiplos órgãos	0	1 (<0,1)
Doenças hepatobiliares	7 (0,2)	10 (0,3)
Hepatite	0	1 (<0,1)
Hiperbilirrubinemia neonatal	7 (0,2)	9 (0,3)
Doenças do sistema imunitário	0	2 (<0,1)
Incompatibilidade ABO	0	2 (<0,1)
Infecções e infestações	30 (0,8)	21 (0,6)
Infecção bacteriana	1 (<0,1)	0
Sepse bacteriana	2 (<0,1)	0
Celulite estafilocócica	0	1 (<0,1)
Gastroenterite	0	1 (<0,1)
Abscesso na virilha	0	1 (<0,1)
Infecção	6 (0,2)	0
Meningite bacteriana	0	2 (<0,1)
Meningite enteroviral	0	1 (<0,1)

Meningite estreptocócica	1 (<0,1)	0
Meningite viral	1 (<0,1)	0
Infecção neonatal	0	2 (<0,1)
Mastite infecciosa neonatal	0	1 (<0,1)
Pneumonia neonatal	2 (<0,1)	0
Onfalite	1 (<0,1)	0
Oftalmia neonatal	1 (<0,1)	0
Pneumonia	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Pielonefrite	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Sépsis	5 (0,1)	4 (0,1)
Sepse neonatal	6 (0,2)	8 (0,2)
Coagulopatia séptica	1 (<0,1)	0
Infecção urinária	2 (<0,1)	1 (<0,1)
Lesões, envenenamento e complicações do procedimento	3 (<0,1)	4 (0,1)
Fratura da clavícula	0	1 (<0,1)
Traumatismo craniano	1 (<0,1)	0
Fratura do úmero	0	1 (<0,1)
Lesão do plexo braquial por trauma no parto	0	1 (<0,1)
Drogas maternas que afetam o feto	1 (<0,1)	0
Fratura de crânio	0	1 (<0,1)
Hematoma subdural	1 (<0,1)	0
Investigações	2 (<0,1)	1 (<0,1)
Apgar baixo	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Estado nutricional anormal	1 (<0,1)	0
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	23 (0,6)	18 (0,5)
Acidose	0	1 (<0,1)
Desidratação	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Fracasso no crescimento pômdero-estatural	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Transtorno alimentar	1 (<0,1)	0
Intolerância alimentar	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Hiperpotassemia	1 (<0,1)	0
Hipernatremia	1 (<0,1)	0
Hipocalcemia	0	1 (<0,1)
Hipoglicemia	10 (0,3)	10 (0,3)
Hipoglicemia neonatal	6 (0,2)	2 (<0,1)
Acidose láctica	1 (<0,1)	0
Acidose metabólica	2 (<0,1)	1 (<0,1)
Hiponatremia neonatal	1 (<0,1)	0
Alimentação inadequada do lactente	0	1 (<0,1)
Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Hipotonia neonatal	1 (<0,1)	0
Torcicolo	0	2 (<0,1)
Doenças do sistema nervoso	10 (0,3)	4 (0,1)

Encefalopatia neonatal	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Hiporreflexia	1 (<0,1)	0
Encefalopatia hipóxico-isquêmica	5 (0,1)	0
Hemorragia intracraniana neonatal	1 (<0,1)	0
Hemorragia intraventricular	1 (<0,1)	0
Hemorragia intraventricular neonatal	0	1 (<0,1)
Convulsão	1 (<0,1)	0
Hemorragia subaracnóidea	1 (<0,1)	0
Hemorragia subdural neonatal	0	1 (<0,1)
Gravidez, puerpério e condições perinatais	41 (1,1)	33 (0,9)
Trauma de nascimento	0	1 (<0,1)
Síndrome do sofrimento fetal	1 (<0,1)	0
Icterícia neonatal	21 (0,6)	11 (0,3)
Bebê de baixo peso ao nascer	9 (0,3)	6 (0,2)
Coloração de mecônio	0	2 (<0,1)
Transtorno neonatal	2 (<0,1)	1 (<0,1)
Bebê prematuro	16 (0,4)	14 (0,4)
Pequeno para idade gestacional	1 (<0,1)	3 (<0,1)
Cordão umbilical ao redor do pescoço	1 (<0,1)	0
Doenças renais e urinárias	0	3 (<0,1)
Hidronefrose	0	2 (<0,1)
Hidroureter	0	1 (<0,1)
Refluxo vesicoureteral	0	1 (<0,1)
Doenças do aparelho reprodutor e da mama	1 (<0,1)	0
Torção testicular	1 (<0,1)	0
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	87 (2,4)	67 (1,9)
Síndrome do desconforto respiratório agudo	1 (<0,1)	0
Apneia	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Asfixia	1 (<0,1)	0
Breve evento inexplicável resolvido	0	1 (<0,1)
Engasgo	1 (<0,1)	0
Dispneia	2 (<0,1)	0
Hipóxia	5 (0,1)	1 (<0,1)
Apneia infantil	4 (0,1)	3 (<0,1)
Síndrome de aspiração de mecônio	5 (0,1)	3 (<0,1)
Bacoalhar nasal	1 (<0,1)	0
Asfixia neonatal	4 (0,1)	7 (0,2)
Aspiração neonatal	0	1 (<0,1)
Dispneia neonatal	1 (<0,1)	0
Hipóxia neonatal	0	1 (<0,1)
Depressão respiratória neonatal	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Desconforto respiratório neonatal	8 (0,2)	7 (0,2)
Síndrome do desconforto respiratório neonatal	4 (0,1)	7 (0,2)

Insuficiência respiratória neonatal	1 (<0,1)	3 (<0,1)
Taquipneia neonatal	1 (<0,1)	0
Aspiração de pneumonite	0	1 (<0,1)
Pneumotórax	2 (<0,1)	0
Hipertensão arterial pulmonar	1 (<0,1)	0
Hipertensão pulmonar	0	2 (<0,1)
Depressão respiratória	1 (<0,1)	1 (<0,1)
Distúrbio respiratório neonatal	1 (<0,1)	0
Desconforto respiratório	30 (0,8)	21 (0,6)
Insuficiência respiratória	1 (<0,1)	2 (<0,1)
Taquipneia	3 (<0,1)	0
Taquipneia transitória do recém-nascido	17 (0,5)	11 (0,3)
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	1 (<0,1)	0
Descoloração da pele	1 (<0,1)	0
Procedimentos cirúrgicos e médicos	0	1 (<0,1)
Profilaxia de infecção	0	1 (<0,1)
Doenças vasculares	0	2 (<0,1)
Cianose	0	1 (<0,1)
Hematoma subgaleal	0	1 (<0,1)

RSVpreF=vacina baseada na proteína F de pré-fusão do vírus sincicial respiratório. Os resultados referem-se à população de segurança infantil. A data de corte dos dados foi 02 de setembro de 2022. * Eventos adversos relatados em $\geq 0,2\%$ dos participantes em ambos os grupos e na classe de sistemas de órgãos associados. Ausência de diferença identificada ($p > 0,05$). † Número de participantes no grupo especificado. Esse valor é o denominador para os cálculos percentuais. ‡ Número de participantes relatando ≥ 1 ocorrência da categoria de evento especificada.

ANEXO 9. AVALIAÇÃO DE QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELA FERRAMENTA GRADE

Quadro 52. Avaliação da qualidade da evidência pela ferramenta GRADE para os desfechos priorizados.

Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vacina VSR A e B (recombinante)	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Prevenção da doença grave do trato respiratório inferior atendida clinicamente (confirmada por RT-PCR) (seguimento: 90 dias)*												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	6/3495 (0.2%)	33/3480 (0.9%)	RR 0.18 (0.08 para 0.43) Eficácia: 82% (57 - 92%)	8 menos por 1000 (de 9 menos para 5 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Eficácia da vacina para hospitalização dos bebês devido à infecção pelo VSR (seguimento: 90 dias)*												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	10/3495 (0.3%)	31/3480 (0.9%)	RR 0.32 (0.16 para 0.65) Eficácia: 68% (35 - 84%)	6 menos por 1000 (de 7 menos para 3 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Eficácia da vacina para doença do trato respiratório nos bebês inferior associada ao VSR atendida clinicamente (confirmada por RT-PCR) (seguimento: 90 dias)*												
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	24/3495 (0.7%)	56/3480 (1.6%)	RR 0.43 (0.27 para 0.69) Eficácia: 57% (31 - 73%)	15 menos por 1000 (de 16 menos para 15 menos)	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Eventos adversos gerais em gestantes

Qualidade da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Vacina VSR A e B (recombinante)	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	508/3682 (13.8%)	481/3675 (13.1%)	RR 1.05 (0.94 para 1.18)	7 mais por 1000 (de 8 menos para 24 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

Eventos adversos gerais em bebês

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	11324/3568 (37.1%)	11228/3558 (34.5%)	RR 1.08 (1.01 para 1.14)	28 mais por 1000 (de 3 menos para 48 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	-----------------------	-----------------------	-----------------------------	---	--------------	------------

Eventos adversos graves ou sérios (graus 3 e 4) em gestantes

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave ^a	nenhum	154/3682 (4.2%)	135/3675 (3.7%)	RR 1.13 (0.91 para 1.42)	5 mais por 1000 (de 3 menos para 15 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	------------------------	--------	-----------------	-----------------	-----------------------------	--	--------------	------------

Eventos adversos graves ou sérios (graus 3 e 4) nos bebês

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	553/3568 (15.5%)	540/3558 (15.2%)	RR 1.02 (0.91 para 1.14)	3 mais por 1000 (de 13 menos para 21 mais)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	------------------	-----------------------------	---	--------------	------------

^a Apesar de terem sido identificados um número limitado de eventos, a confiança não foi reduzida devido ao tamanho considerável da amostra populacional.

^b O limite inferior do intervalo de confiança está abaixo do limiar de eficácia recomendado pela OMS.

*A avaliação GRADE para os desfechos de eficácia foi realizada considerando um período de 90 dias, conforme o limiar de 50% de eficácia recomendado pela OMS para os 3 primeiros meses de vida.

Legenda: IC: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo.

ANEXO 10. REVISÕES RÁPIDAS PARA A AVALIAÇÃO DE CUSTO-UTILIDADE

Para parametrizar o modelo da ACU, foram realizadas buscas rápidas na literatura, nas situações descritas no capítulo 6. Nestas revisões, foram priorizadas estudos secundários (isto é, revisões sistemáticas) atualizados ou, se não disponíveis, estudos primários de boa qualidade metodológica que estivessem mais próximos da realidade brasileira e do contexto analisado na pergunta de pesquisa do presente dossiê. Os métodos e resultados de tais revisões estão mostrados na sequência

Revisão 1. Modelos econômicos

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de modelos econômicos sobre estratégias de profilaxias ou prevenção da doença causada pelo VSR, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato PICOS (paciente, intervenção, comparadores, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 53. Quais são os principais modelos econômicos usados para modelar a profilaxia ou a prevenção da doença causada pelo VSR?

Quadro 53. Pergunta estruturada pelo acrônimo PICOS (paciente, intervenção, comparadores, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para modelos econômicos da doença causada pelo VSR.

P – População	Mulheres saudáveis gestantes, bebês ou idosos
I - Intervenção	Vacina do vírus sincicial, palivizumabe ou nirsevimabe
C - Comparadores	Placebo ou qualquer outra estratégia de profilaxia e prevenção da doença causada pelo VSR (isto é, vacina do vírus sincicial ou palivizumabe ou nirsevimabe)
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> <ul style="list-style-type: none">• Estruturas dos modelos• Tipos de modelos
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	Análise de custo-efetividade e análise de custo-utilidade

Fontes de informações e estratégia de busca

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foi realizada uma busca em 19 de fevereiro de 2024 nas bases Medline (Via Pubmed) e EMBASE (via Elsevier). A estratégia de

busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 54. Os estudos primários foram priorizados na busca e na triagem.

Quadro 54. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre modelos econômicos da doença causada pelo VSR.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 19 de fevereiro de 2024	Resultados
Medline (Via Pubmed)	(((((("Respiratory Syncytial Virus, Human"[Mesh]) OR (Human respiratory syncytial virus OR Human respiratory syncytial virus)) OR (("Respiratory Syncytial Virus Infections"[Mesh]) OR (Respiratory Syncytial Virus Infections OR Infections, Respiratory Syncytial Virus OR Respiratory Syncytial Virus Infection))) OR (("Respiratory Syncytial Viruses"[Mesh]) OR (Respiratory Syncytial Viruses OR Respiratory Syncytial Virus OR Syncytial Virus, Respiratory OR Syncytial Viruses, Respiratory OR Virus, Respiratory Syncytial OR Viruses, Respiratory Syncytial OR Chimpanzee Coryza Agent OR Chimpanzee Coryza Agents OR Coryza Agent, Chimpanzee OR Coryza Agents, Chimpanzee)))) AND ((Cost-Effectiveness Analysis"[Mesh] OR Cost-Effectiveness Analysis OR Analysis, Cost-Effectiveness OR Cost Effectiveness Analysis OR Cost Effectiveness OR Effectiveness, Cost OR Cost Effectiveness Ratio OR Cost Effectiveness Ratios OR Effectiveness Ratio, Cost OR Ratio, Cost Effectiveness) OR (((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR (Cost-Benefit Analysis OR Analysis, Cost-Benefit OR Cost-Benefit Analyses OR Cost Benefit Analysis OR Analyses, Cost Benefit OR Analysis, Cost Benefit OR Cost Benefit Analyses OR Cost-Utility Analysis OR Analysis, Cost-Utility OR Cost Utility Analysis OR Cost-Utility Analyses OR Cost Benefit OR Costs and Benefits OR Benefits and Costs OR Cost and Benefit OR Benefit and Cost OR Marginal Analysis OR Analysis, Marginal OR Marginal Analyses OR Cost-Benefit Data OR Cost Benefit Data OR Data, Cost-Benefit OR Economic Evaluation OR Economic Evaluations OR Evaluation, Economic))))))	317
Embase (Via Elsevier)	#1 ('respiratory syncytial virus infection'/exp OR 'rsv infection' OR 'rsv infections' OR 'human respiratory syncytial virus infection' OR 'infection by rsv' OR 'infection by respiratory syncytial virus' OR 'infection by the respiratory syncytial virus' OR 'infection caused by rsv' OR 'infection caused by respiratory syncytial virus' OR 'infection due to rsv' OR 'infection due to respiratory syncytial virus' OR 'respiratory syncytial viral infection' OR 'respiratory syncytial viral infections' OR 'respiratory syncytial virus (rsv) infection' OR 'respiratory syncytial virus infection' OR 'respiratory syncytial virus infections' OR 'human respiratory syncytial virus'/exp OR 'human orthopneumovirus' OR 'human respiratory syncytial virus' OR 'rs virus (lung)' OR 'rs virus (pulmonary)' OR 'rsv (lung)' OR 'respiratory syncytial pneumovirus' OR 'respiratory syncytial virus' OR 'syncytial virus' OR 'chimpanzee coryza agent' OR 'respiratory chimpanzee coryza agent' OR 'respiratory syncytial virus' OR 'respiratory syncytial virus, human' OR 'respirosyncytial virus' OR 'syncytial respiratory virus' OR 'virus, respiratory syncytial') #2 ('cost utility analysis'/exp OR 'cost utility' OR 'cost utility analysis' OR 'cost effectiveness analysis'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost effectiveness analysis' OR 'cost effectiveness ratio' OR 'cost efficiency analysis' OR 'cost-effectiveness analysis' OR 'economic evaluation'/exp OR 'economic evaluation') #3 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #4 #1 AND #2 AND #3	242
Total		559

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o EndNote Desktop® versão 20, para a identificação e remoção das duplicatas. Após a remoção das duplicatas, o processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor.

Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (117), cujos detalhes estão mostrados a seguir. O processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2) foram realizados por meio da plataforma Rayyan (118). Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 624 registros nas duas bases de dados consultadas. Após a remoção de 139 duplicatas, 336 referências foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 296 registros foram excluídos. Dos 40 textos completos selecionados para a fase 2 (leitura completa), 5 registros foram excluídos e 35 estudos foram incluídos na revisão rápida (Figura 22). As características dos 35 estudos incluídos podem ser verificadas no Quadro 55. Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 56.

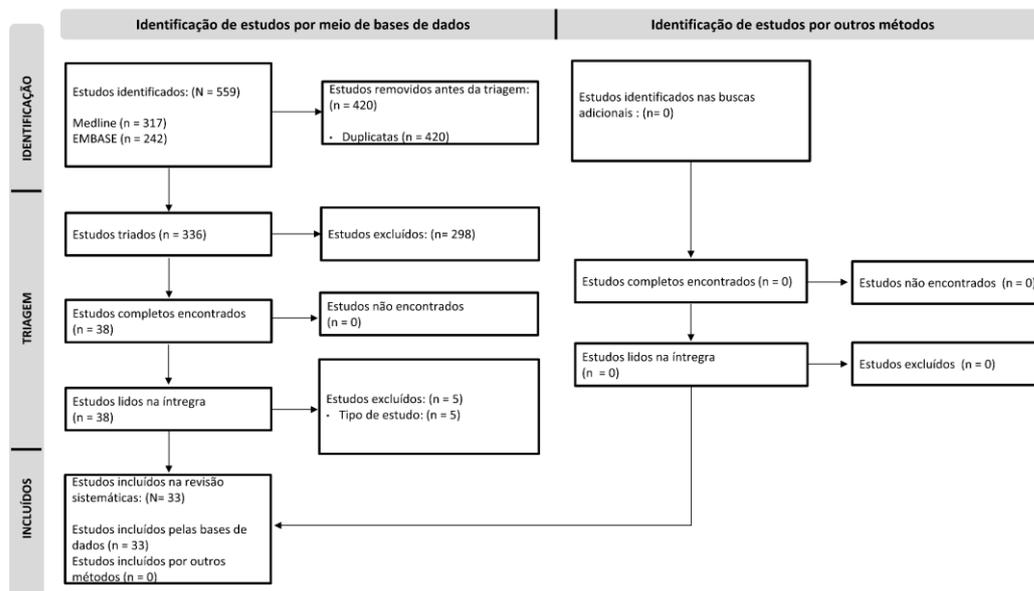


Figura 22. Fluxograma da seleção de estudos sobre modelos econômicos da doença causada pelo VSR.

Quadro 55. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre modelos econômicos da doença causada pelo VSR.

Autores, ano	Desenho do Estudo	Modelagem	Perspectiva	População	Tecnologias analisadas
Mercado <i>et al.</i> , (2006) (91)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Espanha	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Lanctôt <i>et al.</i> , (2008) (101)	ACU	Árvore de decisão	Canadá	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Resch <i>et al.</i> , (2008) (119)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Áustria	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Nuijten <i>et al.</i> , (2009) (120)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Alemanha	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Nuijten <i>et al.</i> , (2009) (102)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Holanda	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Tam <i>et al.</i> , (2009) (88)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Canadá	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Nuijten <i>et al.</i> , (2010) (96)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Espanha	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Harris <i>et al.</i> , (2011) (104)	ACE	Árvore de decisão	Canadá	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Neovius <i>et al.</i> , (2011) (93)	ACU	Markov	Suécia	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Mahadevia <i>et al.</i> , (2012) (81)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Estados Unidos de América	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Meijboom <i>et al.</i> , (2012) (121)	ACE/ACU	Markov	Holanda	Bebês	Vacina vs. não vacinar
Resch <i>et al.</i> , (2012) (94)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Áustria	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Weiner <i>et al.</i> , (2012) (89)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Estados Unidos de América	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Régnier (2013) (103)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Estados Unidos de América	Bebês	Vacina vs. não vacinar
Pouwels <i>et al.</i> , (2016) (122)	ACE/ACU	Markov	Turquia	Gestantes e Bebês	Vacina materna e vacina infantil vs. não vacinar ou não profilaxia
Sanchez-Luna <i>et al.</i> , (2017) (97)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Espanha	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Schmidt <i>et al.</i> , (2017) (123)	ACE/ACU	Árvore de decisão e Markov	Espanha	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Hodgson <i>et al.</i> , (2020) (109)	ACE/ACU	Microsimulação	Inglaterra e País Gales	Gestantes e Bebês	Vacina materna e anticorpo monoclonal vs. não vacinar ou não profilaxia
Narayan <i>et al.</i> , (2020) (92)	ACU	Árvore de decisão	Reino Unido	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Li <i>et al.</i> , (2020) (86)	ACE/ACU	Markov	NR	Bebês	Vacina materna e anticorpo monoclonal vs. não vacinar ou não profilaxia
Laufer <i>et al.</i> , (2021) (82)	ACE	Markov	Mali	Gestantes e Bebês	Vacina materna e anticorpo monoclonal vs. não vacinar ou não profilaxia
Liu <i>et al.</i> , (2021) (83)	ACE/ACU	Árvore de decisão	China	Gestantes e Bebês	Vacina materna e anticorpo monoclonal vs. não vacinar ou não profilaxia
Herring <i>et al.</i> , (2022) (124)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Estados Unidos de América	Adultos	Vacina vs. não vacinar
Li <i>et al.</i> , (2022) (125)	ACE/ACU	Markov	Noruega	Gestantes e Bebês	Vacina materna e anticorpo monoclonal vs. não vacinar ou não profilaxia

Zeevat <i>et al.</i> , (2022) (126)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Holanda e Reino Unido	Adultos	Vacina vs. não vacinar
Getanet <i>et al.</i> , (2023) (127)	ACU	Markov	Seis países (Inglaterra, Dinamarca, Itália, Finlândia, Holanda e Escócia)	Gestantes e Bebês	Vacina materna e anticorpo monoclonal vs. não vacinar ou não profilaxia
Keary <i>et al.</i> , (2023) (128)	ACU	Árvore de decisão	Itália	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Li <i>et al.</i> , (2023) (129)	ACU	Árvore de decisão e Markov	NR	Gestantes e Bebês	Vacina materna e anticorpo monoclonal vs. não vacinar ou não profilaxia
Mahmud <i>et al.</i> , (2023) (85)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Países de baixa e média renda	Gestantes e Bebês	Vacina materna e anticorpo monoclonal vs. não vacinar ou não profilaxia
Roeckl-Wiedmann <i>et al.</i> , (2023) (80)	ACE	Árvore de decisão	Alemanha	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Shoukat <i>et al.</i> , (2023) (87)	ACE/ACU	Eventos discretos	Canadá	Bebês	Palivizumabe vs. não profilaxia
Wang <i>et al.</i> , (2023) (130)	ACE/ACU	Árvore de decisão	Hong Kong	Adultos	Vacina vs. não vacinar
Shoukat <i>et al.</i> , (2024)	ACE/ACU	Eventos discretos	Canadá	Adultos	Vacina vs. não vacinar

Legenda: ACE: análise de custo-efetividade; ACU: análise de custo-utilidade; NR: Não relata.

Quadro 56. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre modelos econômicos da doença causada pelo VSR.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Kieffer <i>et al.</i> , (2023) (1)	EE438 Cost-Effectiveness of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease (RSV LRTD) in the US Birth Cohort	Tipo de estudo
Acedo <i>et al.</i> , (2010) (2)	Mathematical modelling of respiratory syncytial virus (RSV): vaccination strategies and budget applications	Tipo de estudo
Amand <i>et al.</i> , (2018) (3)	Healthcare resource use and economic burden attributable to respiratory syncytial virus in the United States: a claims database analysis	Tipo de estudo
Blake <i>et al.</i> , (2017) (4)	Evaluation of the Financial and Health Burden of Infants at Risk for Respiratory Syncytial Virus	Tipo de estudo
Bos <i>et al.</i> , (2007) (5)	The use of health economics to guide drug development decisions: Determining optimal values for an RSV-vaccine in a model-based scenario-analytic approach	Tipo de estudo

Referências dos estudos excluídos

1. Kieffer A, Sardesai A, Musci R, Beuvelet M, Tribaldos Causadias de Su M, Lee JKH, et al. EE438 Cost-Effectiveness of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease (RSV LRTD) in the US Birth Cohort. *Value Heal* [Internet]. dezembro de 2023;26(12):S135. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301523038342>
2. ACEDO L, DÍEZ-DOMINGO J, MORAÑO J-A, VILLANUEVA R-J. Mathematical modelling of respiratory syncytial virus (RSV): vaccination strategies and budget applications. *Epidemiol Infect* [Internet]. 15 de junho de 2010;138(6):853–60. Available at: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268809991373/type/journal_article
3. Amand C, Tong S, Kieffer A, Kyaw MH. Healthcare resource use and economic burden attributable to respiratory syncytial virus in the United States: a claims database analysis. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 20 de dezembro de 2018;18(1):294. Available at: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-018-3066-1>
4. Blake SM, Tanaka D, Bendz LM, Staebler S, Brandon D. Evaluation of the Financial and Health Burden of Infants at Risk for Respiratory Syncytial Virus. *Adv Neonatal Care* [Internet]. agosto de 2017;17(4):292–8. Available at: <https://journals.lww.com/00149525-201708000-00011>
5. BOS J, RIETVELD E, MOLL H, STEYERBERG E, LUYTJES W, WILSCHUT J, et al. The use of health economics to guide drug development decisions: Determining optimal values for an RSV-vaccine in a model-based scenario-analytic approach. *Vaccine* [Internet]. 28 de setembro de 2007;25(39–40):6922–9. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X07007797>

Revisão 2. Mortalidade em crianças por doença associada ao VSR

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos epidemiológicos sobre a mortalidade em crianças com VSR, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 57. Qual a mortalidade/fatalidade associada à doença do VSR em crianças?

Quadro 57. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para a mortalidade/fatalidade associada à doença do VSR em crianças.

P – População	Crianças acometidas por doença do VSR
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<u>Desfechos Primários:</u> <ul style="list-style-type: none">• Mortalidade• Sobrevida
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	<u>Estudos secundários</u> Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) e modelos econômicos <u>Estudos primários</u> Estudos epidemiológicos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal)

Fontes de informações e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 05 de maio de 2024 na base EMBASE (via Elsevier). A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 58. As revisões sistemáticas foram priorizadas na busca e na triagem, mas nos casos em que os estudos secundários não respondiam à pergunta de pesquisa, os estudos primários foram considerados.

Quadro 58. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre a mortalidade/fatalidade associada à doença do VSR em crianças.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 05 de maio de 2024	Resultados
Embase (Via Elsevier)	#1 'asthma'/syn OR 'wheezing'/syn #2 'child'/syn OR 'infant'/syn #3 'mortality'/syn OR 'survival rate'/syn #4 'systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic reviews' OR 'systematic reviews as topic' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis (topic)' OR 'meta-analysis as topic' OR 'metaanalyses' #1 AND #2 AND #3 AND #4	502

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para a plataforma Rayyan (131) para realização do processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2). O processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma e as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (132), cujos detalhes estão mostrados na Figura 23 e Quadro 59. Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados a seguir.

Resultados

Foram recuperados 502 registros na base de dados consultada, os quais foram avaliadas pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 21 textos completos foram selecionados para a fase 2 (leitura completa) e foram avaliados quanto à elegibilidade na fase 2. Foram incluídos oito (8) estudos, cujos resultados principais estão apresentados na Figura 23 e no Quadro 59. Os estudos excluídos e as justificativas estão mostrados no Quadro 60.

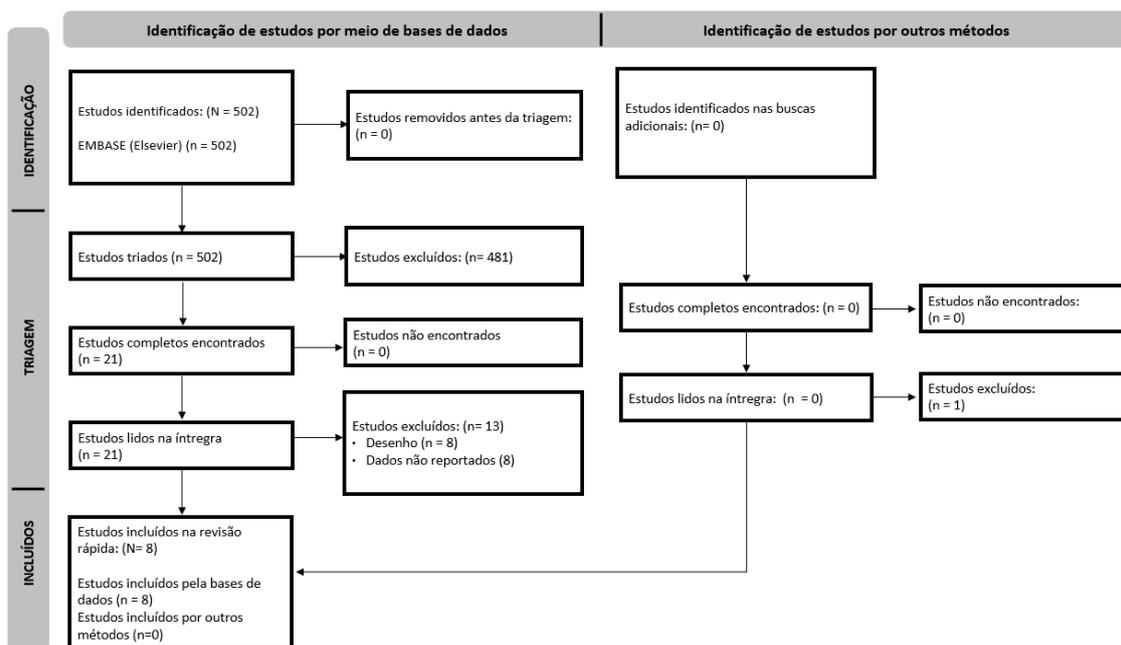


Figura 23. Fluxograma da seleção dos estudos sobre a mortalidade/fatalidade associada à doença do VSR em crianças.

Quadro 59. Características dos estudos incluídos na revisão rápida sobre a mortalidade/fatalidade associada à doença do VSR em crianças.

Autores, ano	Desenho	Principais achados
Cong, B. 2024 (133)	RS	As estimativas da taxa de fatalidade intra-hospitalar para crianças com infecções respiratórias agudas associada ao VSR entre janeiro de 2020 e maio de 2022 para a região de renda média-alta na idade de 0 a <12 meses foi <0,1% (<0,1 a 6,7) (10 estudos)
Wang, X. 2024 (134)	RS com MA	A taxa de letalidade intra-hospitalar de infecções respiratórias agudas associada ao VSR entre bebês prematuros foi de 0,6% (0,2–1,2%) em 2015–19.
Li, Y. 2022 (11)	RS com MA	Taxa de fatalidade hospitalar (%) em crianças de 0 a 12 meses para países de renda média-alta em 27 estudos: 0,8 (0,5–1,3). Mortes atribuíveis ao VSR (medida primária) de 0 a 12 meses na renda média-alta (Proporção (%), em mortes por todas as causas):1,8 (1,4–2,5)
Shi, T. 2017 (24)	RS com MA	Taxa de fatalidade intra-hospitalar em países de renda média-alta (n=12 estudos) foi de 1,8 (1,2–2,6) para 0–5 meses e 2,4 (1,1–5,4) para 6– 11 meses.
Duan, Y. 2023 (135)	RS com MA	A mortalidade hospitalar relacionada ao VSR agrupada e as taxas de mortalidade geral em crianças de 0 a 1 ano de idade foram de 1,1 por 100 crianças (0,9 a 1,4) (n = 5 estudos) e 1,5 (1,1 a 4,1), respectivamente (n = 2 estudos).
Stein, 2017 (136)	RS com MA	Doze estudos forneceram dados de letalidade entre crianças <1 ano de idade com infecções respiratórias agudas grave por VSR. A letalidade global estimada, incluindo todos os estudos (n = 12), foi de 6,60/1.000 (95% CrI, 1,85–16,93).
Bardach, A. 2014 (137)	RS com MA	A taxa combinada de letalidade para infecção por VSR foi de 1,74% (IC 95% 1,2–2,4) nos primeiros 2 anos de vida.
Szabo, S.M. 2013 (138)	RS com MA	As taxas de letalidade durante a hospitalização por VSR dos 34 estudos variaram de 0,0% a 15,0% (mediana 0,6%; média ponderada 1,0%; 99 mortes/9.707 crianças hospitalizadas) na análise primária.

Legenda: RS: revisão sistemática; MA: meta-análise

Estudos excluídos

Quadro 60. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre a mortalidade/fatalidade associada à doença do VSR em crianças.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Troeger <i>et al.</i> , (2018) (1)	Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016	Não é revisão sistemática; análise sistemática do GBD 2016
Bender <i>et al.</i> , (2024) (2)	Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021	Não é revisão sistemática; análise sistemática do GBD 2021
Self <i>et al.</i> , (2023) (3)	Respiratory syncytial virus disease morbidity in Australian infants aged 0 to 6 months: a systematic review with narrative synthesis	Não reporta estimativas de mortalidade por hospitalização e/ou doença por VSR; RS restrita à estudos da população Australiana
Cong <i>et al.</i> , (2023) (4)	Understanding the age spectrum of respiratory syncytial virus associated hospitalisation and mortality burden based on statistical modelling methods: a systematic analysis	Revisão sistemática de estudos de modelagem epidemiológica
Del Riccio <i>et al.</i> , (2023) (5)	Burden of Respiratory Syncytial Virus in the European Union: Estimation of RSV-Associated hospitalizations in children under 5 years	Não avalia mortalidade por VSR
Ignatyeva <i>et al.</i> , (2023) (6)	Socio-economic burden of respiratory syncytial viral infection of the lower respiratory tract in children aged from birth to 5 years in the Russian Federation: modeling results	Delineamento; modelagem epidemiológica para população russa.
Bylsma <i>et al.</i> , (2022) (7)	Mortality Among US Infants and Children Under 5 Years of Age with Respiratory Syncytial Virus and Bronchiolitis: A Systematic Literature Review	Não reporta dados sumarizados de mortalidade/fatalidade por VSR; RS restrita à população norte-americana
Shi <i>et al.</i> , (2022) (8)	Risk Factors for Poor Outcome or Death in Young Children with Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Tract Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis	Não reporta dados sumarizados de mortalidade e fatalidade por VSR.
Bont <i>et al.</i> , (2016) (9)	Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries	Não reporta estimativas de mortalidade por hospitalização e/ou doença por VSR
Diez-Domingo (2014) (10)	Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: A systematic search	Não reporta estimativas de mortalidade por hospitalização e/ou doença por VSR
Youssef <i>et al.</i> , (2021) (11)	The burden of Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection in the Middle East and North Africa (MENA) region across age groups: A systematic review	Não reporta dados sumarizados de mortalidade/fatalidade por VSR.
Welliver <i>et al.</i> , (2010) (12)	Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children	Revisão não sistemática
Nair <i>et al.</i> , (2010) (13)	Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis	Não calcula estimativa pontual para a mortalidade por ITR aguda grave associada ao VSR

Referências dos estudos excluídos

1. Troeger, C., Blacker, B., Khalil, I. A., Rao, P. C., Cao, J., Zimsen, S. R., ... & Reiner, R. C. (2018). Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet infectious diseases*, 18(11), 1191-1210.

2. Bender, R. G., Sirota, S. B., Swetschinski, L. R., Dominguez, R. M. V., Novotney, A., Wool, E. E., ... & Kabir, M. A. (2024). Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Infectious Diseases*.
3. Self, A., Van Buskirk, J., Clark, J., Cochrane, J. E., Knibbs, L., Cass-Verco, J., & Gupta, L. (2023). Respiratory syncytial virus disease morbidity in Australian infants aged 0 to 6 months: a systematic review with narrative synthesis. *BMC Public Health*, 23(1), 2560.
4. Cong, B., Dighero, I., Zhang, T., Chung, A., Nair, H., & Li, Y. (2023). Understanding the age spectrum of respiratory syncytial virus associated hospitalisation and mortality burden based on statistical modelling methods: a systematic analysis. *BMC medicine*, 21(1), 224.
5. Del Riccio, M., Spreeuwenberg, P., Osei-Yeboah, R., Johannesen, C. K., Fernandez, L. V., Teirlinck, A. C., ... & Paget, J. (2023). Burden of Respiratory Syncytial Virus in the European Union: Estimation of RSV-associated hospitalizations in children under 5 years. *The Journal of Infectious Diseases*, 228(11), 1528-1538.
6. Ignatyeva, V. I., Ovsyannikov, D. Y., Tsygankov, A. E., Yagnenkova, E. E., Amirova, V. R., Maryanyan, M. M., & Mokrova, A. S. (2023). Socio-economic burden of respiratory syncytial viral infection of the lower respiratory tract in children aged from birth to 5 years in the Russian Federation: modeling results. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoconomics and Pharmacoepidemiology*, 16(4), 517-525.
7. Bylsma, L. C., Suh, M., Movva, N., Fryzek, J. P., & Nelson, C. B. (2022). Mortality among US infants and children under 5 years of age with respiratory syncytial virus and bronchiolitis: a systematic literature review. *The Journal of Infectious Diseases*, 226(Supplement_2), S267-S281.
8. Shi, T., Vennard, S., Mahdy, S., & Nair, H. (2022). Risk factors for poor outcome or death in young children with respiratory syncytial virus-associated acute lower respiratory tract infection: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of infectious diseases*, 226(Supplement_1), S10-S16.
9. Bont, L., Checchia, P. A., Fauroux, B., Figueras-Aloy, J., Manzoni, P., Paes, B., ... & Carbonell-Estrany, X. (2016). Defining the epidemiology and burden of severe respiratory syncytial virus infection among infants and children in western countries. *Infectious diseases and therapy*, 5, 271-298.
10. Díez-Domingo, J., Pérez-Yarza, E. G., Melero, J. A., Sánchez-Luna, M., Aguilar, M. D., Blasco, A. J., ... & Lázaro, P. (2014). Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC infectious diseases*, 14, 1-14.
11. Youssef, Y., Chmairie, A., Boutros, C., Chamseddine, S., Fayad, D., Zaraket, H., & Dbaibo, G. (2021). The burden of Respiratory Syncytial Virus (RSV) infection in the Middle East and North Africa (MENA) region across age groups: A systematic review. *Vaccine*, 39(29), 3803-3813.

12. Welliver Sr, R. C., Checchia, P. A., Bauman, J. H., Fernandes, A. W., Mahadevia, P. J., & Hall, C. B. (2010). Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Current medical research and opinion*, 26(9), 2175-2181.
13. Nair, H., Nokes, D. J., Gessner, B. D., Dherani, M., Madhi, S. A., Singleton, R. J., ... & Campbell, H. (2010). Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*, 375(9725), 1545-1555.

Revisão 3. Utilidade em crianças com doença associada ao VSR

Pergunta de pesquisa

Para a revisão rápida de estudos econômicos ou epidemiológicos de QV em VSR, estabeleceu-se a seguinte pergunta estruturada no formato POS (população, *outcomes* [desfechos] e *study* [desenho de estudo]), cujos componentes estão detalhados no Quadro 61. *Qual a utilidade de crianças com doença por VSR atendidas clinicamente e/ou hospitalizadas?*

Quadro 61. Pergunta estruturada pelo acrônimo POS (paciente, *outcomes* [desfechos] e *study* [tipo de estudo]) para as utilidades de crianças com doença por VSR atendidas clinicamente e/ou hospitalizadas.

P – População	Crianças
O – Desfechos (<i>outcomes</i>)	<p><u>Desfechos Primários:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilidade na linha de base • Utilidade de crianças com doença por VSR atendidas ambulatorialmente • Utilidade de crianças com doença por VSR hospitalizadas • Utilidade de crianças com doença por VSR hospitalizadas em UTI
S – Desenho de estudo (<i>study</i>)	Ensaio clínico, estudos observacionais (coortes prospectivas ou retrospectivas; caso-controle; caso-coorte; estudo transversal) e modelos econômicos.

Fontes de informações e estratégia de busca

Com base na pergunta POS estruturada acima, foi realizada uma busca em 22 de maio de 2024 na base EMBASE (via Elsevier). Foram considerados elegíveis os estudos primários que avaliaram a QV de pacientes pediátricos e neonatos atendidos clinicamente ou hospitalizados por doença associada ao VSR. Também foram considerados estudos de custo-utilidade, os quais seriam avaliados na íntegra para informar os dados e referências de valores de utilidade utilizados para estimar QV nas avaliações econômicas. A estratégia de busca detalhada efetuada na plataforma eletrônica pode ser consultada no Quadro 62.

Quadro 62. Estratégias de busca para atender à pergunta de pesquisa sobre as utilidades em crianças com doença por VSR atendidas clinicamente e/ou hospitalizadas.

Plataforma de busca	Estratégia de busca 05 de maio de 2024	Resultados
Embase (Via Elsevier)	#1 'respiratory syncytial virus infection'/syn OR 'respiratory syncytial virus infection' OR 'human respiratory syncytial virus'/syn OR 'human respiratory syncytial virus' #2 'newborn'/syn OR 'child'/syn OR 'infant'/syn #3 'cost utility analysis'/syn OR 'cost effectiveness analysis'/syn OR 'economic evaluation'/syn OR 'quality of life'/syn OR 'utility value'/syn OR 'time trade-off method'/syn #1 AND #2 AND #3	738 registros

Seleção dos estudos

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para a plataforma Rayyan (131) para realização do processo de triagem de títulos e resumos (fase 1) e a leitura e seleção de textos completos (fase 2). O processo de triagem de títulos e resumos dos estudos foi realizado por um revisor. Os estudos considerados potencialmente elegíveis tiveram seus textos completos acessados e avaliados da mesma forma, sendo que as razões de exclusão foram registradas no fluxograma de seleção seguindo o modelo do PRISMA (132), cujos detalhes estão mostrados a seguir e na Figura 24. Os estudos excluídos e os motivos da exclusão estão mostrados no Quadro 64.

Resultados

Foram recuperados 738 registros na base de dados consultada, os quais foram avaliados pela triagem de títulos e resumos (fase 1). Durante a triagem inicial (fase 1), 698 registros foram excluídos. Nesse sentido, 40 textos completos foram avaliados quanto à elegibilidade na fase 2 (leitura completa). Dessas, 24 publicações reportaram análises de custo-utilidade de diferentes intervenções para prevenção e profilaxia de VSR em neonatos (89,93–97,100–102,105,119–122,128,139–144). A maior parte destes estudos empregou dados de utilidade oriundos de apenas dois estudos primários que avaliaram a QV associada ao VSR, ou seja, os estudos publicados por Greenough *et al.*, 2004 (108) e/ou Hodgson *et al.*, (2020) (109). Portanto, as 40 publicações foram excluídas (Figura 24), cujos motivos estão mostrados no Quadro 58.

Como a revisão rápida não retornou nenhuma publicação que respondesse à pergunta de pesquisa (revisão vazia), as referências das 24 publicações referentes aos modelos econômicos foram consultadas, identificando-se manualmente, outros dois potenciais estudos para informar a utilidade ao modelo aqui desenvolvido, ou seja, a tese de doutorado desenvolvida por Roy (2014) (110) e o estudo publicado por Jones *et al.* (2006) (145). Jones *et al.* (2006) (146) mensuraram, por meio do *Health Utilities Index* (HUI), o estado de saúde das crianças de 6 meses após a admissão nas UTIs pediátricas no Reino Unido. Foram incluídas respostas de questionários de 1.455 crianças com 6 meses de idade na admissão e que receberam alta com vida das unidades participantes durante o período de 1 ano. A pontuação média de utilidade no HUI foi de $0,73 \pm 0,01$, com 397 crianças (27,3%) em plena saúde (146).

Já o estudo desenvolvido por Roy (2014) (110), trata-se de uma tese cujos objetivos foram derivar a utilidade para a saúde para diferentes gravidades de infecção pelo VSR e determinar preferências relativas de atributos de estado de saúde para VSR em bebês (Quadro 63). Os métodos de TTO e BWS foram aplicados nas perspectivas de crianças e adultos para estimar quatro níveis de gravidade do VSR: admissão em UTI e intubação, admissão em UTI e uso de aparelhos de respiração assistida, internação em enfermaria com intervenção mínima de oxigênio e visita ao pronto-socorro ou médico de família. Todos os resultados do TTO são apresentados em termos da “desutilidade” associada a um determinado perfil de saúde; portanto, a utilidade de qualquer perfil de saúde é igual a 1-desutilidade. Este estudo foi considerado o mais adequado para informar os valores de utilidade atribuídos aos estados de saúde da ACU desenvolvida: admissão em UTI, hospitalização em enfermaria e atendimento clínico por VSR.

É importante salientar que os estudos primários publicados por Greenough *et al.*, (2004) (108) e Hodgson *et al.*, (2020) (109) não foram incluídos na revisão rápida pelos seguintes motivos. O estudo publicado por Greenough *et al.*, (2004) (108) avaliou se a hospitalização por VSR nos primeiros dois anos estava associada à morbidade respiratória crônica, indicada pelo aumento da utilização de cuidados de saúde, custos e diminuição da QV em crianças nascidas prematuramente que tiveram doença pulmonar crônica. Os valores de utilidade oriundos deste estudo foram utilizados, majoritariamente, em avaliações econômicas para a população de pacientes pediátricos prematuros e com comorbidades associadas. Considerando-se que o presente modelo de custo-utilidade desenvolvido neste dossiê considera a população geral de bebês, este dado de utilidade não foi utilizado como parâmetro no modelo.

Já o estudo publicado por Hodgson *et al.*, (2020) (109) teve, como objetivo, determinar a perda de QV devido a um episódio de VSR em indivíduos com 5 anos ou mais com suspeita de VSR usando questionários EQ-5D. Os autores desenvolveram um modelo estatístico para prever a perda de QV em função das respostas de um questionário de saúde e procura de cuidados de saúde mais amplo. Em seguida, o modelo estatístico foi utilizado para estimar a perda de QALY para crianças e adultos com mais de 5 anos de idade. Finalmente, utilizando o modelo estatístico parametrizado com respostas do questionário mais amplo de saúde e busca por cuidados de saúde administrado a cuidadores de crianças com menos de cinco anos com infecção recentemente confirmada por VSR, a perda de QALY foi calculada por episódio de VSR para crianças com menos de cinco anos. O estudo foi realizado a partir de dados de vigilância do *Respiratory DataMart* da *Public Health England* durante a temporada de VSR de 2016-2017. Para casos confirmados de VSR em crianças menores de 5 anos de idade que procuraram cuidados de saúde, o modelo apontou uma perda de QALY por episódio de VSR de $3,823 \times 10^{-3}$ (IC95%: $0,492 - 12,766 \times 10^{-3}$), em comparação com $3,024 \times 10^{-3}$ (IC95%: $0,329 - 10,098 \times 10^{-3}$) para menores de cinco anos que não procuraram cuidados de saúde (109).

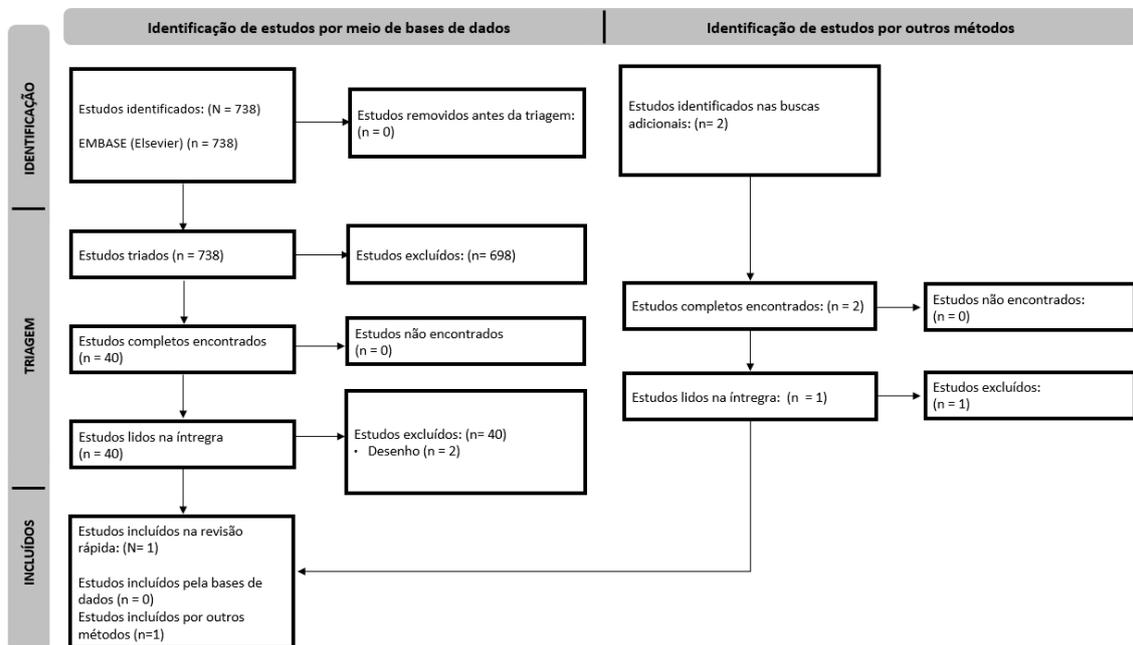


Figura 24. Fluxograma da seleção dos estudos sobre as utilidades em crianças com VSR.

SÍNTESE DA TESE INCLUÍDA NA REVISÃO RÁPIDA

Quadro 63. Resumo das principais características do estudo utilizado para informar valores de utilidade.

Característica	Descrição
Título (tradução livre)	Derivando pesos de utilidade de saúde para bebês com vírus sincicial respiratório (VSR)
Autor e filiação	Lilla MC Roy, Mestre em ciências na faculdade de estudos de graduação e pós-doutorado (ciências farmacêuticas) da Universidade de British Columbia (Vancouver)
Objetivos	O objetivo do trabalho foi, além de revisar a literatura sobre métodos de derivação da utilidade para crianças usando um respondente e em estados de saúde temporários, derivar a utilidade para a saúde para diferentes gravidades de infecção pelo VSR e determinar preferências relativas de atributos de estado de saúde para VSR em bebês.
Métodos	O estudo foi conduzido a partir da aplicação de duas estratégias para mensuração das preferências e valores de utilidade: o método do <i>time trade-off</i> (TTO) e de escala do melhor-pior (<i>best-worst</i> , BWS), refletindo quatro níveis de gravidade do VSR. As ferramentas foram aplicadas de forma <i>online</i> , usando duas perspectivas – criança e adultos, os quais receberam aleatoriamente um questionário da perspectiva do adulto ou da criança, completando tarefas de TTO e BWS, permitindo a elicitación e comparação de utilidades do estado de saúde e preferências.
Principais resultados	Das 1.933 pessoas que iniciaram a pesquisa, 1.048 entrevistados (54%) completaram a perspectiva infantil ou adulta. A análise final contou com 236 respostas na perspectiva infantil, e 261 na perspectiva dos adultos. As desutilidades foram consistentemente maiores na perspectiva infantil do que na perspectiva adulta (Wilcoxon, $p < 0,05$). A desutilidade variou de 0,09 a 0,5 na perspectiva do adulto e de 0,16 a 0,62 na perspectiva do bebê, para estados de saúde mais leves e mais graves, respectivamente.

Estudos excluídos

Quadro 64. Estudos excluídos e motivos da exclusão da revisão rápida sobre as utilidades em crianças com doença por VSR atendidas clinicamente e/ou hospitalizadas.

Autor	Título	Motivo da exclusão
Gebretekle <i>et al.</i> , (2024) (1)	Cost-effectiveness of RSVpreF vaccine and nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in Canadian infants	Valores de utilidade não reportados
Wu <i>et al.</i> , (2024) (2)	The global burden of lower respiratory infections attributable to respiratory syncytial virus in 204 countries and territories, 1990-2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019	Valores de utilidade e/ou referências não foram reportados.
Mahmud <i>et al.</i> , (2023) (3)	Cost-effectiveness of pharmaceutical strategies to prevent respiratory syncytial virus disease in young children: a decision-support model for use in low-income and middle-income countries	Valores de utilidade e/ou referências não foram reportados.
Keary <i>et al.</i> , (2023) (4)	EE390 Optimizing the Use of Risk Factors to Guide the Cost-Effective Use of Palivizumab Prophylaxis Against Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Korean Infants Born 32 to 35 Weeks Gestational Age	O estudo foca em DALYs, não reporta utilidades.
Lai <i>et al.</i> , (2023) (5)	EPH206 Public Health Impact of Nirsevimab Against Lower Respiratory Infections Associated with Respiratory Syncytial Virus Among Chinese Infants	Não disponível na integra.
Kieffer <i>et al.</i> , (2023) (6)	EE438 Cost-Effectiveness of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease (RSV LRTD) in the US Birth Cohort	Valores de utilidade e/ou referências não foram reportados / resumo de congresso.
Rodriguez-Martinez, C.E. and Ordonez, 2023 (7)	EE542 Assessment of the Cost-Effectiveness of Risk Factor Guided Prophylaxis with Palivizumab for the Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Colombian Infants Born at 32 to 35 Weeks Gestational Age	Valores de utilidade e/ou referências não foram reportados / resumo de congresso.
Do <i>et al.</i> , (2023) (8)	Impact and cost-effectiveness of strategies to prevent respiratory syncytial virus (RSV) disease in Vietnam: A modelling study	Valores de utilidade e/ou referências não foram

		reportados / resumo de congresso.
Li <i>et al.</i> , (2022) (9)	EE622 Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Interventions in Children: A Model Comparison Study	O estudo foca em DALYs, não reporta utilidades.
Hariharan <i>et al.</i> , (2022) (10)	EE125 Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Immunization Using Monoclonal Antibodies (mAB) in United States Infants: An Analysis of In-Season and out-of-Season Birth Cohorts	Valores de utilidade e/ou referências não foram reportados / resumo de congresso.
Yu <i>et al.</i> , (2022) (11)	EE395 Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Preterm Infants 29-35 Weeks' Gestation	Valores de utilidade e/ou referências não foram reportados / resumo de congresso.
Lázaro <i>et al.</i> , (2006) (12)	The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32-35 weeks in Spain	Não reporta valores de utilidade aplicados, e não esclarece o método de conversão do TAPQOL.
Bont <i>et al.</i> , (2004) (13)	Impact of Wheezing after Respiratory Syncytial Virus Infection on Health-Related Quality of Life	Não reporta valores de utilidade aplicados, e não esclarece o método de conversão do TAPQOL.
Joffe <i>et al.</i> , (1999) (14)	Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants	Utiliza instrumento genérico de qualidade de vida (sem valores de utilidade – TAPQOL)
Ordóñez e Huertas (2024) (15)	Cost-utility analysis of palivizumab for preventing respiratory syncytial virus in preterm neonates and infants in Colombia	Reporta utilidades de estudos primários não elegíveis: Greenough, P2004 (108); Hodgson <i>et al</i> (2020) (109); Rodriguez-Martinez <i>et al</i> (2015) (147)
Yu <i>et al.</i> , (2024) (16)	Cost-effectiveness of nirsevimab and palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants 29–34 6/7 weeks' gestation in the United States	Reporta utilidades de estudos primários não elegíveis: Greenough, 2004 (108); Jones <i>et al.</i> (2006) (146); Chiou <i>et al.</i> , 2005 (148)
Álvarez Aldean <i>et al.</i> , (2024) (17)	Cost-effectiveness Analysis of Maternal Immunization with RSVpreF Vaccine for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Among Infants in Spain	Reporta as utilidades do estudo incluído nesta revisão rápida, ou seja, a tese de Roy (2013) (110)
Ren <i>et al.</i> , (2023) (18)	Cost and health-related quality of life for children hospitalized with respiratory syncytial virus in Central China	Não atende à pergunta da revisão rápida
Keary <i>et al.</i> , (2023) (19)	A new cost-utility analysis assessing risk factor-guided prophylaxis with palivizumab for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection in Italian infants born at 29–35 weeks' gestational age	Reporta utilidades de estudos primários não elegíveis: Weiner <i>et al.</i> (2012) (149); Leidy <i>et al.</i> (2005) (150); Greenough, 2004 (108); Chiou <i>et al.</i> (2005) (148); Wang <i>et al.</i> 2008 (151); Wang <i>et a.</i> (2011) (152).
Shoukat <i>et al.</i> , (2023) (18)	Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study	Reporta as utilidades do estudo incluído nesta revisão rápida, ou seja, a tese de Roy (2013) (110)
Nourbakhsh <i>et al.</i> , (2021) (21)	Effectiveness and cost-effectiveness of RSV infant and maternal immunization programs:	Reporta as utilidades do estudo incluído nesta revisão

		rápida, ou seja, a tese de Roy (2013) (110)
Fernlund <i>et al.</i> , (2020) (22)	Cost-effectiveness of palivizumab in infants with congenital heart disease: a Swedish perspective	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Blanken <i>et al.</i> , (2018) (23)	Cost-effectiveness of rule-based immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infections in preterm infants.	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2024) (108)
Sanchez-Luna <i>et al.</i> , (2017) (24)	Cost-utility analysis of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis in preterm infants: update based on the clinical evidence in Spain	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Pouwels <i>et al.</i> , (2016) (25)	Potential Cost-Effectiveness of RSV Vaccination of Infants and Pregnant Women in Turkey: An Illustration Based on Bursa Data.	Reporta as utilidades do estudo incluído nesta revisão rápida, ou seja, a tese de Roy (2013) (110)
Bentley <i>et al.</i> , (2013) (26)	A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Weiner <i>et al.</i> , (2012) (27)	Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Leidy <i>et al.</i> , (2005)(150)
Meijboom <i>et al.</i> , (2012) (28)	Cost-effectiveness of potential infant vaccination against respiratory syncytial virus infection in The Netherlands	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Resch <i>et al.</i> , (2012) (29)	Cost-effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Children, Based on Long-term Epidemiologic Data from Austria	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Neovius <i>et al.</i> , (2011) (30)	Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Nuijten e Wittenberg (2010) (31)	Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data.	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2024) (108)
Nuijten, Lebmeier e Wittenberg (2009) (32)	. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands.	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Tam <i>et al.</i> , (2009) (33)	The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida:

		Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Nuijten <i>et al.</i> , (2009) (34)	Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Chirico, Ravasio e Sbarigia (2009) (35)	Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Lanctôt <i>et al.</i> , (2008) (36)	The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32–35 weeks: a Canadian-based analysis	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Resch <i>et al.</i> , (2008) (37)	Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria.	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)
Nuijten <i>et al.</i> , (2007) (38)	Cost Effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Children.	Reporta as utilidades do estudo primário excluído nesta revisão rápida: Greenough <i>et al.</i> , (2004) (108)

Referências dos estudos excluídos

1. Gebretekle, G. B., Yeung, M. W., Ximenes, R., Cernat, A., Simmons, A. E., Killikelly, A., ... & Tuite, A. R. (2024). Cost-effectiveness of RSVpreF vaccine and nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in Canadian infants. medRxiv, 2024-03.
2. Wu, M., Wu, Q., Liu, D., Zu, W., Zhang, D., & Chen, L. (2024). The global burden of lower respiratory infections attributable to respiratory syncytial virus in 204 countries and territories, 1990–2019: findings from the Global Burden of Disease Study 2019. *Internal and Emergency Medicine*, 19(1), 59-70.
3. Mahmud, S., Baral, R., Sanderson, C., Pecenka, C., Jit, M., Li, Y., & Clark, A. (2023). Cost-effectiveness of pharmaceutical strategies to prevent respiratory syncytial virus disease in young children: a decision-support model for use in low-income and middle-income countries. *BMC medicine*, 21(1), 138.
4. Keary, I., Kang, J. M., Paes, B., Rodgers-Gray, B., Fullarton, J., Tarride, J. E., ... & Carbonell-Estrany, X. (2023). EE390 Optimizing the Use of Risk Factors to Guide the Cost-Effective Use of Palivizumab Prophylaxis Against Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Korean Infants Born 32–35 Weeks' Gestational Age. *Value in Health*, 26(12), S125.
5. Lai, X., Ma, Y., Zou, W., Soudani, S., & Fang, H. (2023). EPH206 Public Health Impact of Nirsevimab Against Lower Respiratory Infections Associated with Respiratory Syncytial Virus Among Chinese Infants. *Value in Health*, 26(12), S241.

6. Kieffer, A., Sardesai, A., Musci, R., Beuvelet, M., de Su, M. T. C., Lee, J. K. H., ... & Greenberg, M. (2023). EE438 Cost-Effectiveness of Nirsevimab Against Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Disease (RSV LRTD) in the US Birth Cohort. *Value in Health*, 26(12), S135.
7. Rodriguez-Martinez, C. E., Ordonez, J., Carbonell-Estrany, X., Fullarton, J., Keary, I., Rodgers-Gray, B., ... & Paes, B. (2023). EE542 Assessment of the Cost-Effectiveness of Risk Factor Guided Prophylaxis with Palivizumab for the Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Colombian Infants Born at 32–35 Weeks' Gestational Age. *Value in Health*, 26(12), S156.
8. Do, L. A. H., Le, N. T. N., Mahmud, S., Mulholland, K., Pecenka, C., & Clark, A. (2023). Impact and cost-effectiveness of strategies to prevent respiratory syncytial virus (RSV) disease in Vietnam: A modelling study. *Vaccine*, 41(46), 6782-6790.
9. Li, X. X., Hodgson, D., Flaig, J., Kieffer, A., Herring, W., Beyhaghi, H., ... & Beutels, P. (2022). EE622 Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Interventions in Children: A Model Comparison Study. *Value in Health*, 25(12), S178.
10. Hariharan, D., Farid, A. T., & Shepard, D. S. (2022). EE125 Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Immunization Using Monoclonal Antibodies (mAB) in United States Infants: An Analysis of In-Season and out-of-Season Birth Cohorts. *Value in Health*, 25(7), S358.
11. Yu, T., Padula, W., Yieh, L., & Gong, C. L. (2022). EE395 Cost-Effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Preterm Infants 29-35 Weeks' Gestation. *Value in Health*, 25(7), S412.
12. Lázaro, P., Aloy, J. F., Martínez, E. D., Urcelay, I. E., Monasterolo, R. C., Wood, M. W., & Warner, K. F. (2006, October). La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32-35 semanas en España. In *Anales de Pediatría* (Vol. 65, No. 4, pp. 316-324). Elsevier Doyma.
13. Bont, L., Steijn, M., van Aalderen, W. M., & Kimpfen, J. L. (2004). Impact of wheezing after respiratory syncytial virus infection on health-related quality of life. *The Pediatric infectious disease journal*, 23(5), 414-417.
14. Joffe, S., Ray, G. T., Escobar, G. J., Black, S. B., & Lieu, T. A. (1999). Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics*, 104(3), 419-427.
15. Ordóñez JE, Huertas VM. Cost-utility analysis of palivizumab for preventing respiratory syncytial virus in preterm neonates and infants in Colombia. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2024 Apr 19;24(1):418. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-024-09300-5>
16. Yu T, Padula W V., Yieh L, Gong CL. Cost-effectiveness of nirsevimab and palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants 29–34 6/7 weeks' gestation in the United States. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2024 Mar;65(2):152–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1875957223001468>
17. Álvarez Aldean J, Rivero Calle I, Rodríguez Fernández R, Aceituno Mata S, Bellmunt A, Prades M, *et al*. Cost-effectiveness Analysis of Maternal Immunization with RSVpreF Vaccine for the Prevention of

- Respiratory Syncytial Virus Among Infants in Spain. *Infect Dis Ther* [Internet]. 2024 May 11; Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s40121-024-00975-6>
18. Ren L, Cui L, Wang Q, Gao L, Xu M, Wang M, et al. Cost and health-related quality of life for children hospitalized with respiratory syncytial virus in Central China. *Influenza Other Respi Viruses* [Internet]. 2023 Aug 17;17(8). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/irv.13180>
 19. Keary IP, Ravasio R, Fullarton JR, Manzoni P, Lanari M, Paes BA, et al. A new cost-utility analysis assessing risk factor-guided prophylaxis with palivizumab for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection in Italian infants born at 29–35 weeks' gestational age. Li M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2023 Aug 10;18(8):e0289828. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0289828>
 20. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, Halperin SA, Langley JM, Moghadas SM. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Reg Heal - Am* [Internet]. 2023 Dec;28:100629. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2667193X2300203X>
 21. Nourbakhsha S, Shoukata A, Zhangb K, Poliquinc G, Halperine D, Sheffield H et al. Effectiveness and cost-effectiveness of RSV infant and maternal immunization programs: A case study of Nunavik, Canada. *EClinicalMedicine* 2021; Sep 24;41:101141. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101141.
 22. Fernlund E, Eriksson M, Söderholm J, Sunnegårdh J, Naumburg E. Cost-effectiveness of palivizumab in infants with congenital heart disease: a Swedish perspective. *J Congenit Cardiol* [Internet]. 2020 Dec 1;4(1):5. Available from: <https://jcongenitalcardiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40949-020-00036-w>
 23. Blanken MO, Frederix GW, Nibbelke EE, Koffijberg H, Sanders EAM, Rovers MM, et al. Cost-effectiveness of rule-based immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infections in preterm infants. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2018 Jan 22;177(1):133–44. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00431-017-3046-1>
 24. Sanchez-Luna M, Burgos-Pol R, Oyagüez I, Figueras-Aloy J, Sánchez-Solís M, Martínón-Torres F, et al. Cost-utility analysis of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis in preterm infants: update based on the clinical evidence in Spain. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2017 Dec 17;17(1):687. Available from: [http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2803-](http://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-017-2803-0)
 25. Pouwels KB, Bozdemir SE, Yegenoglu S, Celebi S, McIntosh ED, Unal S, et al. Potential Cost-Effectiveness of RSV Vaccination of Infants and Pregnant Women in Turkey: An Illustration Based on Bursa Data. Cormier SA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Sep 30;11(9):e0163567. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0163567>
 26. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Econ Rev* [Internet]. 2013 Dec 6;3(1):18.

Available from: <https://healthconomicsreview.biomedcentral.com/articles/10.1186/2191-1991-3-18>

27. Weiner LB, Masaquel AS, Polak MJ, Mahadevia PJ. Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States. *J Med Econ* [Internet]. 2012 Oct 1;15(5):997–1018. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696998.2012.672942>
28. Meijboom MJ, Rozenbaum MH, Benedictus A, Luytjes W, Kneyber MCJ, Wilschut JC, et al. Cost-effectiveness of potential infant vaccination against respiratory syncytial virus infection in The Netherlands. *Vaccine* [Internet]. 2012 Jun;30(31):4691–700. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X12006184>
29. Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, et al. Cost-effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Children, Based on Long-term Epidemiologic Data From Austria. *Pediatr Infect Dis J* [Internet]. 2012 Jan;31(1):e1–8. Available from: <https://journals.lww.com/00006454-201201000-00011>
30. Neovius K, Buesch K, Sandström K, Neovius M. Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr* [Internet]. 2011 Oct 13;100(10):1306–14. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2011.02309.x>
31. Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Heal Econ* [Internet]. 2010 Feb 5;11(1):105–15. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10198-009-0206-x>
32. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *J Med Econ* [Internet]. 2009 Dec 8;12(4):291–300. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696990903316961>
33. Tam DY, Banerji A, Paes BA, Hui C, Tarride JE, Lanctôt KL. The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic. *J Med Econ* [Internet]. 2009 Dec 10;12(4):361–70. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696990903442155>
34. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. *J Med Econ* [Internet]. 2009 Dec 8;12(4):301–8. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3111/13696990903347172>
35. Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2009 Dec 25;35(1):4. Available from: <https://ijponline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1824-7288-35-4>
36. Lanctôt KL, Masoud ST, Paes BA, Tarride JE, Chiu A, Hui C, et al. The cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in premature infants with a gestational age of 32–35

- weeks: a Canadian-based analysis. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2008 Nov 16;24(11):3223–37. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007990802484234>
37. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther* [Internet]. 2008 Apr;30(4):749–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291808001276>
38. Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost Effectiveness of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in High-Risk Children. *Pharmacoeconomics* [Internet]. 2007;25(1):55–71. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00019053-200725010-00006>

ANEXO 11: MICROCUSTEIO

1 Método

1.1 Desenho e objetivo do estudo

Foi desenvolvido um estudo de microcusteio do tipo *bottom-up*, na perspectiva do SUS, com emprego do método de custeio por absorção e utilização de dados secundários. O objetivo do estudo foi estimar o custo de episódios de hospitalizações relacionados à infecção pelo VSR em crianças, assim como descrever a utilização de recursos durante a hospitalização. O estudo seguiu todas as recomendações apresentadas na Diretriz Metodológica de Microcusteio aplicadas a Avaliações Econômicas em Saúde (1).

1.2 Local de realização do estudo

O estudo foi conduzido no HMVSC na cidade de São Paulo, que atende exclusivamente pacientes do SUS. A gestão do hospital é fruto de parceria entre a Prefeitura de São Paulo, o Ministério Público, o PROADI-SUS e o Hospital Israelita Albert Einstein, sendo 100% financiado pelo SUS. O HMVSC possui 193 leitos operacionais, distribuídos em 154 leitos de internação, 30 leitos de UTI adulto e 9 leitos de UTI pediátrica; além de áreas de apoio assistencial (laboratório, banco de sangue, farmácia e nutrição) e áreas de apoio operacional (p.e., manutenção, engenharia clínica, higiene e hotelaria, entre outras). Dentro do contexto da pediatria, o HMVSC fornece assistência em enfermaria com perfil clínico geral e terapia intensiva de alta complexidade.

1.3 População e período de análise

Foram incluídos dados de bebês hospitalizados com quadro respiratório infeccioso agudo e painel viral positivo para VSR, com idade entre 0 até 12 meses, no período compreendido entre janeiro de 2020 a novembro de 2023 (isto é, 3 anos e 11 meses de coorte retrospectiva). Pacientes com painel viral positivo para VSR concomitantemente a outro vírus foram excluídos e, portanto, casos de coinfeção não foram considerados.

1.4 Composição dos custos

O cálculo do custo dos episódios de hospitalização foi realizado considerando-se os custos diretos e indiretos envolvidos na prestação dos serviços assistenciais. Os custos diretos são aqueles diretamente associados ao atendimento do paciente que, neste estudo, foram considerados: Diárias de enfermaria e UTI; mão de obra total (profissionais relacionados diretamente ao cuidado assistencial); medicamentos; materiais; exames; atendimentos multiprofissionais (fisioterapia, terapeuta ocupacional e psicologia); fisioterapia; procedimentos e taxas.

Os custos indiretos são aqueles que não estão diretamente relacionados ao atendimento do paciente, mas que são essenciais para a prestação do serviço. Para o estudo, foram considerados os seguintes custos indiretos: custos de salários de funcionários administrativos e custos de manutenção predial e serviços gerais.

Os custos indiretos, assim como os custos diretos variáveis, foram definidos pelo método de custeio por absorção, partindo-se da premissa de que todas as áreas atuam em sua capacidade instalada máxima (2).

1.5 Unidade de análise, extração de dados e métodos estatísticos

A unidade de análise foi o episódio de hospitalização. Foram extraídos dados estruturados assistenciais dos prontuários médico (Sistema Cerner Millennium – Medical Suite®), e dados financeiros do Sistema SAP®. Foram calculados as médias e intervalos de confiança 95% dos custos da diária, da duração (em dias) dos episódios de internação e do custo total da internação em enfermaria e em UTI, sendo que os valores de UTI contemplaram, também, o período em enfermaria antes e/ou após a passagem pela UTI. A composição dos custos por tipo de recurso consumido (p.e., diárias, atendimentos com fisioterapeuta, medicamentos etc.) foi apresentada de forma descritiva.

1.6 Aspectos éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, sob o CAAE 79444724.0.0000.0071.

2 Resultados

Durante o período de 3 anos e 11 meses de coorte retrospectiva, foram analisadas um total de 1.585 internações hospitalares. Para a população do estudo, após a aplicação dos critérios de exclusão (idade, PCR negativo e PCR positivo para outros vírus), foram considerados 230 pacientes com 231 internações hospitalares com VSR isolado, sendo que 39 internações foram na enfermaria e 192 internações foram na UTI (Figura 25). Em relação as características sociodemográficas da coorte retrospectiva (N=231), cerca de 53,48% (n=107) das internações eram bebês do sexo feminino e tinham uma idade média de 3,5 meses (desvio padrão: 2,67 meses).

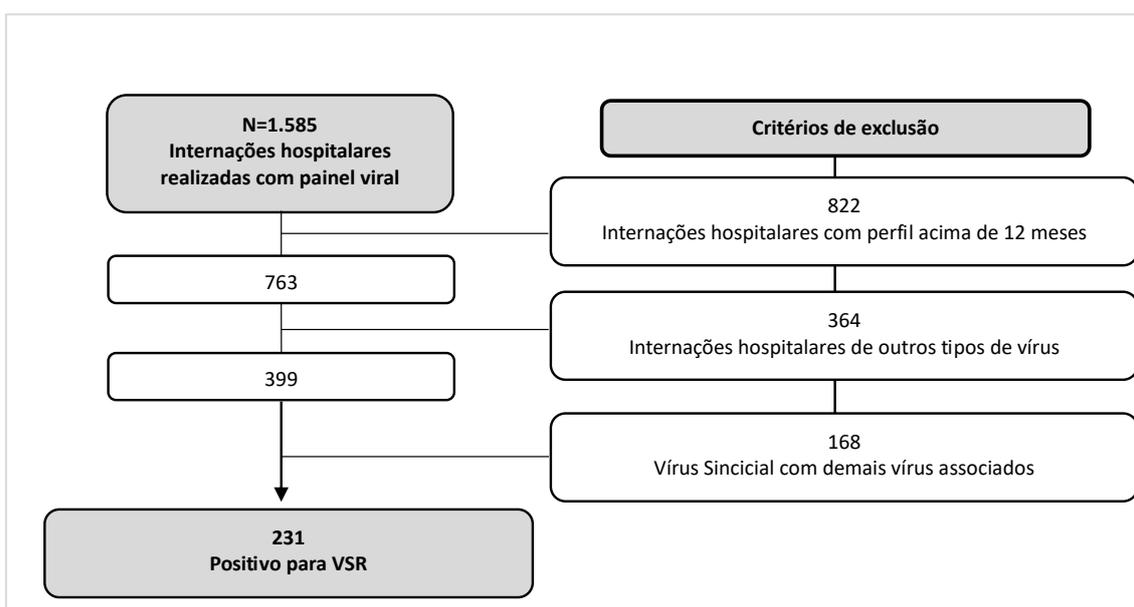


Figura 25. Fluxograma dos *clusters* das 231 internações hospitalares para VSR analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.

Para compor o custo individualizado deste *cluster*, foram analisadas 231 internações hospitalares de pacientes positivos pelo VSR. Os custos das internações hospitalares foram compostos de: 1) diárias hospitalares nas unidades de enfermaria e UTI; 2) exames de imagem e de laboratório realizados; 3) consumo de materiais e medicamentos e procedimentos de enfermagem; 4) honorários médicos e dos profissionais técnicos; 5) custos relacionados à estrutura e demais despesas hospitalares. Assim, a Figura 26 mostra a composição dos custos do *cluster*, sendo que 79,85% dos custos foram compostos pelas diárias de internação. Vale

salientar que os itens listados em demais serviços (R\$ 75.653,53) e demais exames (R\$ 33.891,52), que representaram cerca de 1,62% na composição geral dos custos, corresponderam aos procedimentos realizados nas unidades de internação e materiais necessários para execução dos exames não relacionados aos demais grupos já categorizados na Figura 26.

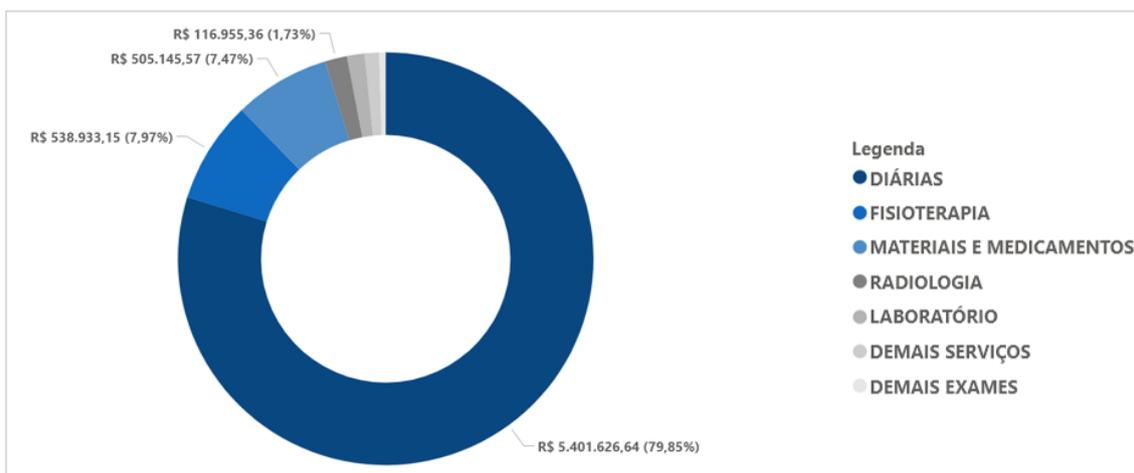


Figura 26. Composição dos custos dos *clusters* das 231 internações hospitalares para VSR analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.

Considerando-se o volume total de 1.965 diárias das internações hospitalares nas unidades de enfermaria e UTI, foi verificado um custo total de R\$ 6.764.945,00, sendo que o custo médio por internação dos pacientes foi de R\$ 29.285,47 com um tempo médio de permanência (TMP) de 8,51 dias. A análise revelou que os custos médios mais significativos foram identificados nas internações dos bebês que tinham entre 0 e 2 meses de vida. Além disso, os volumes dos atendimentos hospitalares foram maiores nos grupos de 2 até 6 meses de vida. Esses dados sugerem que os custos médios e o volume de atendimentos são maiores nos primeiros meses de vida, sendo verificado um maior impacto nos primeiros meses após o nascimento. O custo total por hospitalização agrupado por faixa etária é apresentado na Figura 27. Quando comparado com o grupo < 1 mês de idade com os outros grupos, os custos foram maiores, sendo que tais resultados foram estatisticamente significantes ($p < 0,05$).

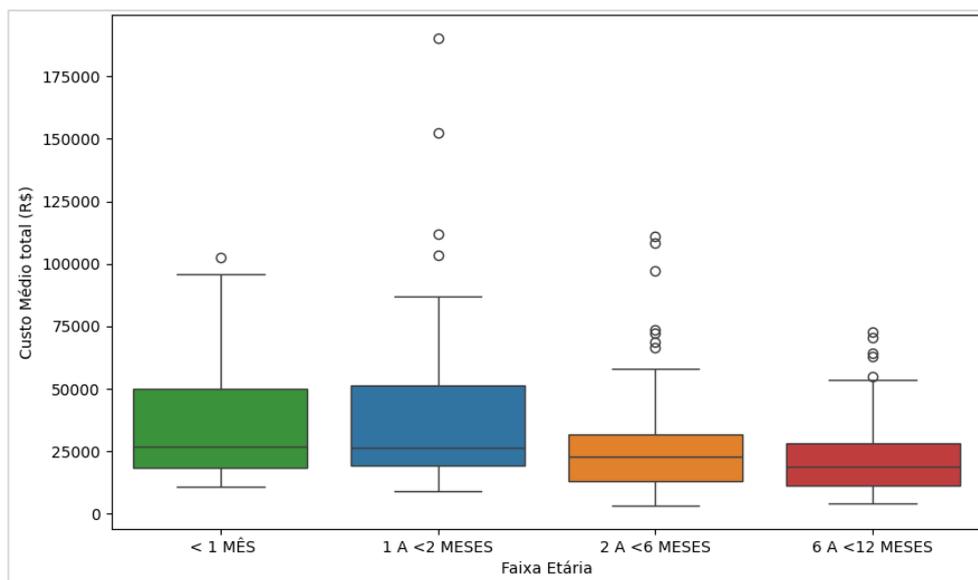


Figura 27. Boxplot do custo total da comparação das hospitalizações dos *clusters* por VSR agrupadas por faixa etária analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.

A Figura 28 mostra a correlação entre o custo médio por hospitalização (UTI e enfermaria) e o TMP de internação. Os achados demonstraram que a duração da hospitalização está fortemente e positivamente correlacionada aos custos associados ao VSR ($R^2 = 0,83$; $p < 0,001$).

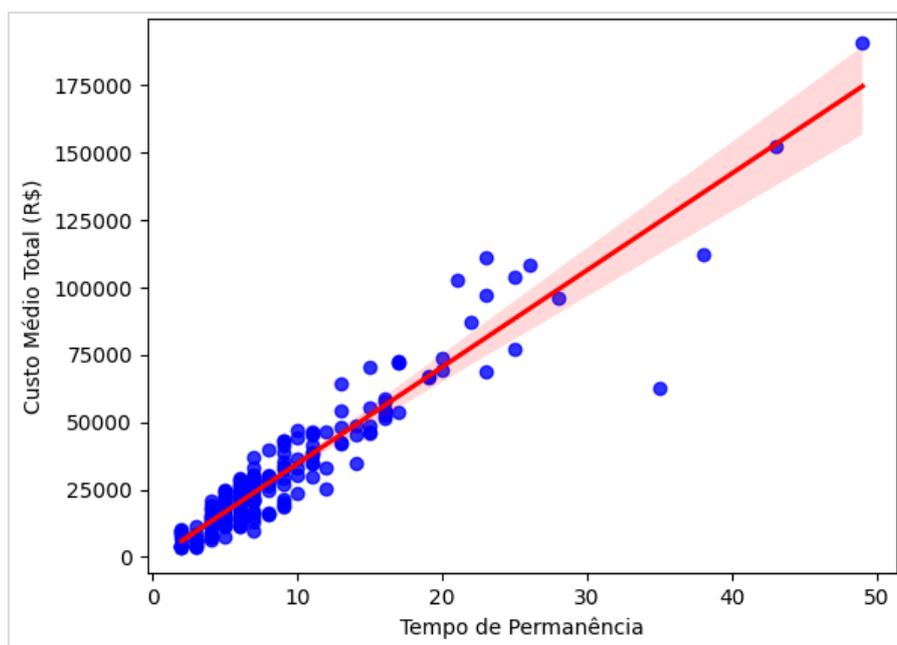


Figura 28. Correlação entre o custo médio por hospitalização dos *clusters* por RSV e a duração média da estadia em dias analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.

Com base nos achados anteriores, foi realizada uma nova separação dos dados em dois perfis de faixa etária, ou seja, de 0 a 6 meses e de 6 meses a menores de 12 meses, pois observou-se que os custos eram maiores nos bebês não jovens (isto é, menores de 6 meses de idade). O custo total por hospitalização, agrupado pelas novas faixas etárias, indica que as despesas são, significativamente, maiores nos grupos mais jovens (0 até <6 meses) ($p = 0,023135$) (Figura 29).

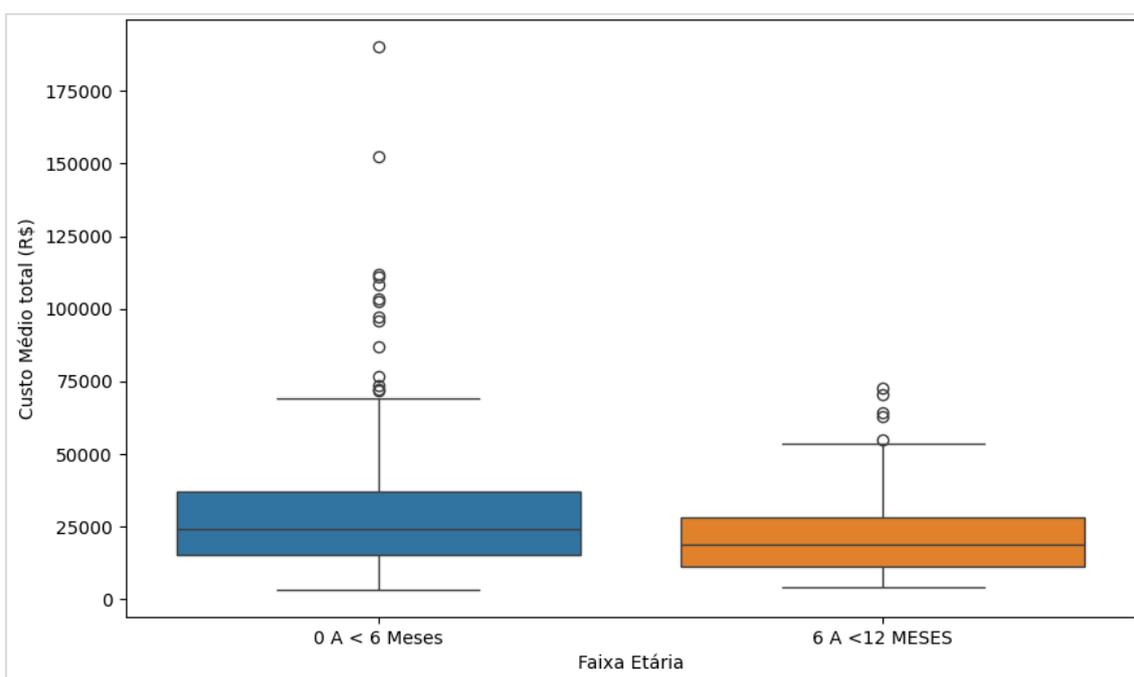


Figura 29. Boxplot do custo total da comparação de hospitalizações dos clusters por VSR agrupadas em dois perfis de faixa etária de 0 a 6 meses e de 6 meses a menores de 12 meses analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.

O custo médio total das 172 internações hospitalares (UTI e enfermaria) no grupo de 0 a 6 meses foi R\$ 31.264,86 (IC95%: R\$ 27.150,69 – R\$ 35.379,04), com um TMP de 8,97 dias. Já para as demais 59 internações hospitalares (UTI e enfermaria) no grupo de 6 meses a menores de 12 meses, o custo médio total das internações hospitalares foi R\$ 23.515,05 (IC95%: R\$ 18.906.60 – R\$ 28.123,50), conforme mostrado no Quadro 65.

Quadro 65. Custo médio total das 231 internações hospitalares (UTI e enfermaria) por VSR agrupados em diferentes perfis de faixa etária analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.

Faixa etária	Custo Médio Internação hospitalar (IC95%)	Volume internação hospitalar	TMP (IC95%), em dias	Custo Total
0 até < 6 meses	R\$ 31.264,86 (R\$ 27.150,69 - R\$ 35.379,04)	172	8,97 (7,89 – 10,03)	R\$ 5.377.557,00
6 meses até <12 meses	R\$ 23.515,05 (R\$ 18.906,60 - R\$ 28.123,50)	59	7,17 (5,77 – 8,57)	R\$ 1.387.388,00
0 até < 12 meses	R\$ 29.285,48 (R\$ 25.990,91 - R\$ 32.58,04)	231	8,51 (7,63 – 9,38)	R\$ 6.764.945,00

Legenda: IC95%: intervalo de confiança; TMP: tempo médio de permanência em dias.

Do ponto de vista das internações hospitalares, exclusivamente, na enfermaria, foram verificados um volume total de 39 internações hospitalares. O custo médio total foi de R\$ 8.297,42, com um tempo médio de permanência de 3,85 dias, ou seja, para este grupo, o custo médio ponderado da diária hospitalar foi de R\$ 2.157,35 (Quadro 66), com um custo total no período de R\$ 323.598,08.

Já as internações hospitalares, exclusivamente, na UTI, o custo médio ponderado por dia foi R\$3.549,00 para um volume total de 192 internações hospitalares. O custo médio por internação hospitalar individual foi de R\$ 33.548,69, resultando em um custo total para este *cluster* de R\$ 6.441.348,00 (Quadro 67).

Quadro 66. Custo médio total das 172 internações hospitalares na enfermaria por VSR agrupados por diferentes perfis de faixa etária analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.

Unidade	Faixa etária	Custo médio (IC95%), por dia	Volume de internações hospitalares	TMP (IC95%), em dias	Custo total por Internação hospitalar (IC95%)
Enfermaria	0 a < 6 meses	R\$ 2.060,53 (R\$ 1.868,84 - R\$ 2.294,06)	20	3,80 (3,08 – 4,52)	R\$ 7.830,05 (R\$ 6.305,86 - R\$ 9.354,14)
	6 meses a <12 meses	R\$ 2.256,72 (R\$ 1.940,75 - R\$ 2.711,91)	19	3,89 (3,16 – 4,63)	R\$ 8.789,32 (R\$ 7.086,80 - R\$ 10.491,8)
	0 a < 12 meses	R\$ 2.157,35 (R\$ 1.990,24 - R\$ 2.411,26)	39	3,85 (3,35 – 4,33)	R\$ 8.297,42 (R\$ 7.200,51 - R\$ 9.394,20)

Legenda: IC95%: intervalo de confiança; TMP: tempo médio de permanência.

Quadro 67. Custo médio total das 192 internações hospitalares na UTI por VSR agrupados em diferentes perfis de faixa etária analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.

Unidade	Faixa etária	Custo médio (IC95%), por dia	Volume de internações hospitalares	TMP (IC95%), em dias	Custo total por Internação hospitalar (IC95%)
UTI	0 a < 6 meses	R\$ 3.561,36 (R\$ 3.407,68 - R\$ 3.670,77)	152	9,64 (8,48 – 10,81)	R\$ 34.348,40 (R\$ 29.923,11 - R\$ 38.773,69)
	6 meses a <12 meses	R\$ 3.496,82 (R\$ 3.381,09 - R\$ 3.851,72)	40	8,73 (6,86 – 10,59)	R\$ 30.509,78 (R\$ 24.938,28 - R\$ 36.081,26)
	0 a < 12 meses	R\$ 3.549,00 (R\$ 3.441,05 - R\$ 3.669,56)	192	9,45 (8,46 – 10,45)	R\$ 33.548,69 (R\$ 29.871,67 - R\$ 37.225,70)

Legenda: IC95%: intervalo de confiança; TMP: tempo médio de permanência.

Com base nos resultados descritos anteriormente (Quadro 66 e Quadro 67), a frequência de internação (N=231) foi maior na UTI do que na enfermaria (83% e 17%, respectivamente), conforme mostrado no Quadro 68.

Quadro 68. Distribuição dos volumes das 231 internações hospitalares (UTI e enfermaria) por VSR agrupados em dois perfis de faixa etária de 0 a 6 meses e de 6 meses a menores de 12 meses no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.

Faixa etária	Volume de internações hospitalares na enfermaria	Volume de internações hospitalares na UTI
0 a < 6 meses	20	152
6 meses a <12 meses	19	40
Total	39	192
% de representatividade	17%	83%

Com base nos resultados anteriores, foi realizada uma análise entre os dois perfis de internação (UTI e enfermaria). Tais resultados, agrupados pelos dois perfis de hospitalização, indicaram que as despesas são, significativamente, maiores nos grupos dos bebês internados exclusivamente na UTI ($p = 0,023135$) (Figura 30).

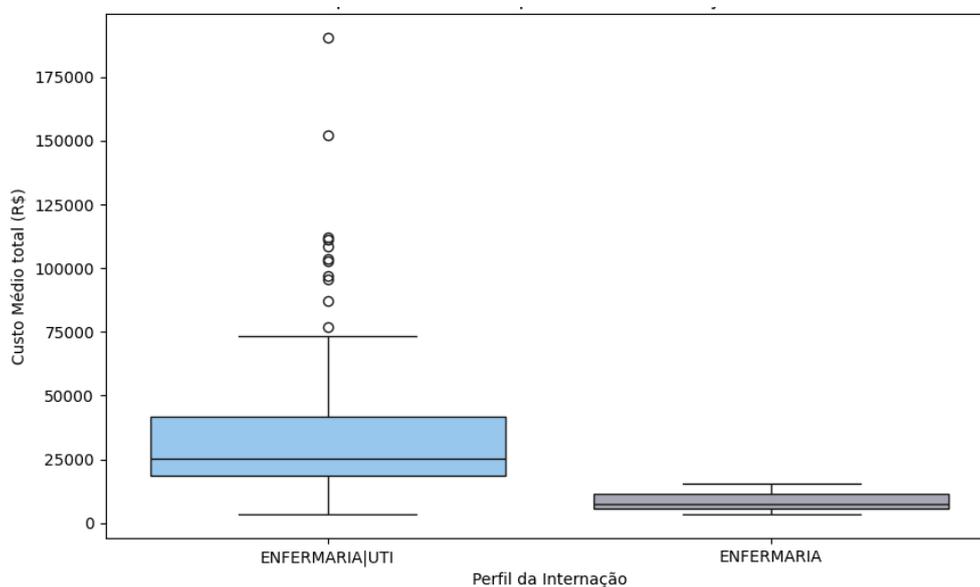


Figura 30. Boxplot do custo médio agrupado pelo perfil de internação (UTI e enfermaria) dos clusters por VSR analisados no Hospital Municipal da Vila Santa Catarina (SP), no período de janeiro de 2020 a novembro de 2023.

3 Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretriz Metodológica: estudos de microcusteio aplicados a avaliações econômicas em saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021.71 p.
2. Fekrat, M. Ali. "The conceptual foundations of absorption costing." *The Accounting Review* 47.2 (1972): 351-355.

ANEXO 12: ACESSO AOS DADOS DE COBERTURA VACINAL NO BRASIL

Como ainda não há nenhum programa de vacinação de gestantes contra o VSR, utilizou-se no modelo de impacto orçamentário, os dados de cobertura de vacinal da vacina dTpa para gestantes incluída no calendário do PNI do Ministério da Saúde. Assim, esses dados foram obtidos diretamente da base do SUS, via TABNET, a partir das informações disseminadas pelo próprio DATASUS. O passo a passo de acesso a tais informações está mostrado na sequência. A busca foi realizada no dia 28 de maio de 2024, às 12:20.

Aplicativo TABNET (Tabnet)

O aplicativo TABNET é um tabulador genérico de domínio público desenvolvido pelo Datasus para gerar informações das bases de dados do Sistema Único de Saúde, permitindo organizar dados de forma rápida conforme a consulta que se deseja tabular. Ele foi utilizado para acessar os dados de cobertura vacinal da dTpa para gestantes, empregando-se os caminhos descritos na sequência:

- 1) Acesso à internet (com o browser Edge), com a digitação do endereço datasus.gov.br e posterior acesso ao tabnet por meio de clique ao logo específico, como mostrado abaixo.



- 2) Na tela do Tabnet, clicou-se em “Assistência em Saúde”, conforme mostrado abaixo:

▶ Indicadores de Saúde e Pactuações
▶ Assistência à Saúde ←
▶ Epidemiológicas e Morbidade
▶ Rede Assistencial
▶ Estatísticas Vitais
▶ Demográficas e Socioeconômicas
▶ Inquéritos e Pesquisas
▶ Saúde Suplementar (ANS)
▶ Informações Financeiras
▶ Estatísticas de acesso ao TABNET

3) Ao clicar em “Assistência em Saúde”, aparecem as informações disponíveis. Como a informação desejada é a cobertura vacinal no Brasil, clicou-se no item “Imunizações – desde 1994”, conforme mostrado abaixo.

<p>▲ Assistência à Saúde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Produção Hospitalar (SIH/SUS) • Produção Ambulatorial (SIA/SUS) • Imunizações – desde 1994 ← • Atenção Básica – Saúde da Família – de 1998 a 2015 • Vigilância Alimentar e Nutricional • Conjunto Mínimo de Dados (CMD)
--

4) Ao clicar em “Imunizações - desde 1994”, aparecem as seguintes opções de acesso às informações, conforme mostrado abaixo: Doses aplicadas e Cobertura.

gov.br

COMUNICA BR ACESSO À INFORMAÇÃO PARTICIPE LEGISLAÇÃO ÓRGÃOS DO GOVERNO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
DATASUS

ALTO CONTRASTE VIBRAS

Sistemas Notícias Segurança da informação Acesso à informação Metodologias Perguntas frequentes
Processos Seletivos Fale conosco

Buscar no portal

Atenção
Informamos que os dados referentes às coberturas vacinais e doses aplicadas estão em fase de revisão, com intuito de corrigir possíveis inconsistências na integração dos dados capturados pelos sistemas de origem.

Imunizações - desde 1994

Opção selecionada: Imunizações - desde 1994

Doses aplicadas
 Cobertura

- 5) Para ter acesso à cobertura para as vacinas ofertadas pelo PNI, foi clicado na opção “cobertura” conforme mostrado acima:
- 6) OBS: Para ter acesso às doses aplicadas, basta clicar em “doses aplicadas” e seguir o mesmo fluxo explicado abaixo.
- 7) Na página seguinte, aparece a tela com as opções de seleção das variáveis para a tabulação dos dados, sendo realizado da seguinte maneira: Linha: Região, sendo que o sistema informa os dados totais do país e separado pelas cinco macrorregiões; Coluna: Ano, o sistema fornece os dados ano a ano, para o período selecionado; Períodos disponíveis: foi selecionado o período de 2018 a 2022, para obter as informações dos cinco últimos anos disponíveis na base; Medidas: selecionou-se a vacina “dTpa gestante”. Essas seleções estão mostradas abaixo.

Ministério da Saúde

INFORMAÇÕES DE SAÚDE DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS

AJUDA NOTAS TÉCNICAS

DATASUS

IMUNIZAÇÕES - COBERTURA - BRASIL

Linha: Região, Unidade da Federação, Município, Capital

Coluna: Região, Unidade da Federação, Capital, Ano

Medidas: Dupla adulto e dTpa gestante, dTpa gestante, Tetravalente(DTP/Hib)(TETRA), Varicela

PERÍODOS DISPONÍVEIS: 2022, 2021, 2020, 2019, 2018, 2017

8) Após a seleção das variáveis, ao clicar em “mostra”, o sistema tabula as informações solicitadas como abaixo mostrado.

INFORMAÇÕES DE SAÚDE DATASUS Tecnologia da Informação a Serviço do SUS

AJUDA NOTAS TÉCNICAS

DATASUS

Imunizações - Cobertura - Brasil

dTpa gestante por Ano segundo Região

Ano: 2018-2022

Região	2018	2019	2020	2021	2022	Total
Total	60,23	63,23	46,37	43,11	46,95	52,17
1 Região Norte	58,48	65,51	51,56	49,78	54,14	55,97
2 Região Nordeste	61,71	63,86	46,19	45,13	53,71	54,22
3 Região Sudeste	57,64	58,97	41,36	36,65	36,02	46,53
4 Região Sul	65,21	69,24	52,70	47,18	50,63	57,13
5 Região Centro-Oeste	61,88	69,01	53,69	50,78	58,75	58,86

[COPIA PARA EXCEL](#) [SALVA COMO CSV](#) [COPIA PARA TABWIN](#)

Fonte: Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações (SI-PNI/CGPNI/DEIDT/SVS/MS)

Notas:

- Não considerar na extração dos dados do TABNET Cobertura Vacinal a coluna e linha com o TOTAL.
- As bases de dados disponíveis envolvem as vacinações a partir de 1994 até 2022.
- Os dados a partir de 2023 encontram-se disponíveis nos painéis de **COBERTURA VACINAL**.
- Última atualização dos dados: maio de 2023.

Figura 31. Cobertura vacinal da vacina dTpa gestante no Brasil entre 2018 e 2022, segundo os dados do Ministério da Saúde.