UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO - UFRJ

INSTITUTO DE ESTUDOS EM SAÚDE COLETIVA - IESC

RICARDO RIBEIRO ALVES FERNANDES

Custo-efetividade do uso do palivizumabe na prevenção de internações por doença respiratória grave em crianças de alto risco infectadas pelo vírus sincicial respiratório na perspectiva do Sistema Único de Saúde

RIO DE JANEIRO

2014

RICARDO RIBEIRO ALVES FERNANDES

Custo-efetividade do uso do palivizumabe na prevenção de internações por doença respiratória grave em crianças de alto risco infectadas pelo vírus sincicial respiratório na perspectiva do Sistema Único de Saúde

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Leyla Gomes Sancho

RIO DE JANEIRO

2014

F363 Fernandes, Ricardo Ribeiro Alves.

Custo-efetividade do uso do palivizumabe na prevenção de internações por doença respiratória grave em crianças de alto risco infectadas pelo vírus sincicial respiratório na perspectiva do Sistema Único de Saúde / Ricardo Ribeiro Alves Fernandes. – Rio de Janeiro: UFRJ / Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, 2014.
92 f.; 30 cm.

Orientadora: Leyla Gomes Sancho.

Dissertação (Mestrado) - UFRJ / Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, 2014.

Referências: f. 84-88.

1. Vírus sincicial respiratório. 2. Saúde da criança. 3. Fatores de risco. 4. Epidemiologia. I. Sancho, Leyla Gomes. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva. III. Título.

CDD 573.239

Ricardo Ribeiro Alves Fernandes

Custo-efetividade do uso do palivizumabe na prevenção de internações por doença respiratória grave em crianças de alto risco infectadas pelo vírus sincicial respiratório na perspectiva do Sistema Único de Saúde

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva

Aprovada em 24 de março de 2014.

_____

Prof[a]. Dr[a]. Leyla Gomes Sancho - IESC - UFRJ

_____

Prof. Dr. Cid Manso de Mello Vianna - IMS - UERJ

_____

Prof[a]. Dr[a]. Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui - ISC - UFF

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a cada ser humano que teve a coragem de dar um passo na direção de transformar sua realidade e a daqueles que o cercam.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Cid Manso, pela enorme contribuição a este estudo e a minha formação como profissional de Economia da Saúde. Sem ele, este trabalho não poderia ter existido. Muito obrigado.

A Thaís Avellar, pelo cuidado e dedicação do seu tempo na leitura e revisão do texto. Muito obrigado.

À amiga e epidemiologista Luciana Freire, pelo apoio incondicional a minha trajetória e pelas lições de epidemiologia incorporadas no estudo. Sem ela, não teria sido tão divertido.

A minha orientadora Leyla, por acreditar em mim acima de tudo. Sem ela, eu não teria começado.

Aos meus pais, Marco Antonio e Solange, por me apoiar no percurso dos caminhos desenhados pela educação formal.

Ao Marcus Rodrigues, pelas discussões sobre Economia da Saúde e modelos matemáticos.

À amiga e companheira Márcia Dos Angeles, por me introduzir ao campo da Economia da Saúde e me empurrar no primeiro passo desta trajetória.

Aos amigos e companheiros do Centro Acadêmico, Tiago Fernandes, Brayan Seixas, Gabriel Freitas, André Maiocchi, Douglas Barrozo e Marco Antônio, pelos longos debates que construíram as pontes que ligaram o tecnicismo da sala de aula com o grito das demandas sociais que pulsam fora dela.

A Fátima Moraes e Nadja Oliveira, por acreditarem no Programa de Pós-Graduação do IESC e se empenharem para que tudo funcione da melhor maneira possível.

Ninguém pode construir em teu lugar as pontes que precisarás passar para atravessar o rio da vida – ninguém, exeto tu, só tu. Existem por certo atalhos sem números, e pontes, e semideuses, que se oferecerão para levar-te além do rio; mas isso te custaria a tua própria pessoa; tu te hipotecarias e te perderias. Existe no mundo um único caminho por onde só tu podes passar. Onde leva? "Não perguntes, segue-o".

Friedrich Wilhelm Nietzsche

RESUMO

A infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) é uma das principais causas de internação no primeiro ano de vida ao redor do mundo. Estima-se que todas as crianças habitantes das áreas urbanas já tenham sido infectadas com o VSR até os dois anos de idade. O palivizumabe é uma quimioprofilaxia que promove a imunização passiva contra o vírus sincicial respiratório em crianças prematuras, cardiopatas e portadoras de displasia broncopulmonar. Diante da recente recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), bem como da Portaria nº 53, de 30 de novembro de 2012, para incorporação da tecnologia, faz-se necessária uma análise de custo-efetividade da utilização dessa profilaxia, sendo este o principal objetivo deste estudo. Foi realizada revisão bibliográfica para levantar os dados de efetividade e outra revisão com o objetivo de auxiliar na construção da estrutura do modelo econômico. Dois modelos matemáticos foram construídos baseados em cadeias de Markov e árvore de decisão, respectivamente, ambos adotando a perspectiva do SUS e uma taxa de desconto de 5%. Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística baseada em simulação de Monte Carlo, a fim de construir um limiar de aceitabilidade para a incorporação da tecnologia. Análise de sensibilidade determinística foi realizada a fim de averiguar as variáveis capazes de alterar as respostas do modelo. Outra análise foi construída a fim de avaliar em qual preço a tecnologia se enquadra no limiar de aceitabilidade proposto para o SUS. O uso da profilaxia apenas nas crianças prematuras com IG $\leq$ 32 semanas proporcionou um incremento de 0,19 QALY (anos de vida ajustados por qualidade) e mostrou-se dominante perante todas as outras que utilizavam a profilaxia, porém não foi custo-efetiva em relação à não utilização da profilaxia, apresentando razão de custo-efetividade incremental de R$ 81.627,31/QALY, valor acima do limiar proposto pela OMS (R$ 63.756,00/QALY). O preço do medicamento mostrou-se 22% acima do desejável para a incorporação no sistema, segundo o limar de aceitabilidade proposto. Apesar de recomendado pela CONITEC e incorporado pelo SUS, o estudo mostra que a utilização da tecnologia em nenhuma das populações de risco propostas apresentou razão de custo-efetividade favorável à incorporação considerando o preço negociado pelas Secretarias de Saúde.

Palavras-chave: Vírus sincicial respiratório; VSR; Palivizumabe; Custo-efetividade; Preço.

ABSTRACT

Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of lower respiratory tract infection in infants. It infects nearly all children by the time they are 2 years old. Palivizumab is a prophylaxis that prevents serious lower respiratory-tract infection, requiring hospitalisation caused by RSV in children born at 35 weeks of gestation or less, or in children less than 2 years old with bronchopulmonary dysplasia (BPD) or congenital heart disease (CHD). The National Committee for Technology Incorporation (CONITEC) has recently recommended the incorporation of palivizumab in the heatlh system. The Health Ministry has supported this recommendation through the Act n. 53, of 30th November of 2012, which incorporates the prophylaxis in the health system, but with reserves to its price. Thereby, a cost-effectiveness analysis is needed taking into account the price and risk groups that use it. This study aimed to investigate de cost-effectiveness of palivizumab to different combinations of risk groups, such as premature children born with gestational age (GA) $\leq$ 28 weeks, GA $\leq$ 32 weeks, children with congenital heart disease and bronchopulmonary dysplasia. Literature review was performed to search effectiveness data. One Markov model (base case), and one decision tree (alternative scenario) were built with a cohort simulation along a 18 years-time horizon for the base case and a 1 year time horizon for the decision tree. The Health System perspective was used in both scenarios with a discount rate of 5%. A probabilistic sensitivity analysis (Monte Carlo simulation) with probability distributions fitted to the variables, was performed under the different structural assumptions. A threshold analysis was used to estimate the price that palivizumab would fit under an acceptability threshold proposed for the health system. The alternative to use the prophylaxis just in preterm children born with GA $\leq$ 32 weeks dominated all others. The incremental effectiveness compared with no prophylaxis (base line) was 0.19 QALY. However, this strategy was not cost-effective presenting an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of R$ 81,627.31/QALY, value above World Health Organization (WHO) threshold (R$ 63,756.00/QALY). Sensitivity analysis showed that some variables when altered were able to change model final answers. These were discussed and analysed case to case. Threshold analyses showed that palivizumab costs 22% more than the price needed to incorporate technology based on WHO threshold.

Key words: Respiratory syncytial virus; RSV; Palivizumab; Cost-effectiveness; Pricing.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Número e proporção de vírus influenza e vírus sincicial respiratório identificados em hospitais sentinela por mês nas 5 regiões do Brasil nos anos de 2000 a 2010 35

Figura 2 – Estrutura exemplo das decisões contidas na árvore de decisão e no modelo de Markov 55

Figura 3 – Estrutura da árvore de decisão correspondente à história natural da doença no cenário alternativo 56

Figura 4 - Representação esquemática das cadeias de Markov do modelo caso base.... 56

Figura 5 – Gráfico de custo-efetividade para o caso base 66

Figura 6 - Gráfico de custo-efetividade 67

Figura 7 - Análise de sensibilidade probabilística do caso base, representada pela curva de aceitabilidade 70

Figura 8 - Análise de sensibilidade probabilística do cenário alternativo, representada pela curva de aceitabilidade..... 72

Figura 9 - Diagrama de Tornado da análise de custo-efetividade do palivizumabe..... 73

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Descrição das cardiopatias congênita, suas fisiopatologias e manifestações clínicas 29

Quadro 2 – Recomendações da Associação Médica Brasileira para o uso do palivizumabe no Brasil 39

Quadro 3- Comparação das recomendações de uso do palivizumabe por país 40

Quadro 4- Resumo da variação dos ICER entre estudos que avaliaram o custo-efetividade do palivizumabe 43

Quadro 5 – Estratégias de busca na literatura contendo dados de eficácia e efetividade 46

Quadro 6 – Estratégias de busca na literatura de avaliações econômicas com o palivizumabe 47

Quadro 7- Níveis de evidência científica por tipo de estudo segundo o Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 48

Quadro 8 – Probabilidades, medidas de utilidade e custo total dos estados de transição utilizados no modelo do caso base e no cenário alternativo. 63

Quadro 9 – Custo e efetividade das estratégias de utilização do medicamento para o caso base 66

Quadro 10 - Custo e efetividade das estratégias de utilização do medicamento para o cenário alternativo 68

Quadro 11 - Variação de preço de compra do palivizumabe 100mg em diferentes estados da Federação 70

Quadro 12- Descrição dos resultados da análise de sensibilidade univariada 73

Quadro 13 – Comparação de metodologias e resultados encontrados na literatura internacional 76

Quadro 14 – Variação do preço de compra do palivizumabe pelo governo dos países onde ele já foi incorporado. 79

Quadro 15 - Características dos Estudos analisados por Checchia et al. (2011) 98

Quadro 16 – Dados de mortalidade dos estudos analisados na revisão sistemática..... 99

Quadro 17 – Dados de internação hospitalar dos estudos analisados na revisão sistemática 100

Quadro 18 – Resultado de mortalidade por todas as causas dos estudos agrupados.... 101

Quadro 19 – Resultado de internações hospitalares dos estudos agrupados 102

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AD – Átrio direito

AE – Átrio esquerdo

AIH – Autorização de internação hospitalar

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPS – Banco de preços em saúde

CHD – Cardiopatia congênita

CIA – Comunicação inter-atrial

CID – Classificação Internacional de Doenças

CIV – Comunicação interventricular

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias

CRD-NHS – Center for Review and Dissemination of the National Health System

DBP – Displasia broncopulmonar

HUI – Health Utility Index

ICER – Razão de custo-efetividade incremental

IG – Idade gestacional

OMS – Organização Mundial da Saúde

PCA – Persistência do canal arterial

PCR – Reação em cadeia polimerase

PPC – Paridade do poder de compra

PMVG – Preço máximo de venda ao governo

PSNIP – Probabilidade de desenvolver sequelas para os não internados sem profilaxia

PSIP – Probabilidade de desenvolver sequelas para os não internados com profilaxia

QALY – Anos de vida ajustados por qualidade

SG – Aposta padronizada

SMS – Semanas

SUS – Sistema Único de Saúde

VAS – Escala visual analógica

VD – Ventrículo direito

VE – Ventrículo esquerdo

VSR – Vírus sincial respiratório

SpO_2 – Saturação de Oxigênio

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO 18

1 INTRODUÇÃO 19

1.1 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA 21

1.1.1 Bronquiolite 22

1.1.2 Pneumonia viral 24

1.2 AGENTE ETIOLÓGICO 25

1.3 FATORES DE RISCO E SUSCETIBILIDADE À INFECÇÃO GRAVE. 26

1.3.1 Prematuridade 26

1.3.2 Displasia Broncopulmonar 27

1.3.3 Cardiopatia congênita 28

1.4 SEQUELAS DECORRENTES DA INFECÇÃO 30

1.4.1 Fisiopatogenia e história natural da asma 32

1.5 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS 33

1.5.1 VSR no Brasil 34

1.6 MANEJO CLÍNICO 36

1.7 PROFILAXIAS CONTRA O VSR 37

1.7.1 SRV-IG 37

1.7.2 Palivizumabe 38

1.7.2.1 Palivizumabe no Brasil 38

2 QUESTÃO ECONÔMICA 41

2.1 PANORAMA ECONÔMICO INTERNACIONAL DO PALIVIZUMABE 42

3 JUSTIFICATIVA 44

4 OBJETIVOS 45

4.1 OBJETIVO GERAL 45
5 METODOLOGIA 46
5.1 REVISÃO DA LITERATURA 46
5.2 ESTUDOS DE EFICÁCIA E EFETIVIDADE 47
5.3 DADOS DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE 49
5.4 MEDIDA E VALORAÇÃO DOS RECURSOS 50
5.5 POPULAÇÃO SOB INVESTIGAÇÃO 51
5.6 MODELO MATEMÁTICO 52
5.6.1 Modelo do caso base 53
5.6.2 Modelo do cenário alternativo 53
5.6.3 Estruturas dos modelos 53
5.6.4 Pressupostos do modelo 57
5.7 ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO COMPARADA 57
5.8 PERSPECTIVAS DE ANÁLISE 58
5.9 HORIZONTE TEMPORAL 59
5.10 TAXA DE DESCONTO 59
5.11 DESFECHO 59
5.12 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE 60
6 RESULTADOS 61
6.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA 61
6.2 UTILIDADE 62
6.3 RESULTADOS DO MODELO 65
6.3.1 Caso-base 65
6.3.2 Cenário alternativo 67
6.4 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA 68
6.4.1 Caso base 69

6.4.2 Cenário alternativo 71
6.4.3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA 72
Fonte: Elaboração própria 73
7 DISCUSSÃO 74
8 CONCLUSÃO 82
9 REFERÊNCIAS 84
APÊNDICE A 90
APÊNDICE B 93
ANEXO A 98

APRESENTAÇÃO

O objetivo deste estudo é avaliar a relação de custo-efetividade na utilização do palivizumabe em possíveis combinações de grupos de risco, em consoância com as recomendações propostas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde (CONITEC) em julho de 2012, e pela Portaria nº 53 do Ministério da Saúde, de novembro do mesmo ano. Foi construído um modelo matemático baseado em cadeias de Markov para o caso-base, e uma árvore de decisão para o cenário alternativo, para simular a história natural da doença numa coorte hipotética pelo período de 18 anos para o caso-base e um ano para o cenário alternativo.

As decisões do modelo tiveram como base as sete possíveis combinações de tratamento englobando os diferentes grupos de risco candidatos ao uso da profilaxia, somadas a um braço de decisão no qual os indivíduos não utilizavam o medicamento. A estrutura do modelo expressa a história natural da doença em ambos os cenários propostos.

Tanto os custos do medicamento quanto os relacionados aos desfechos gerados pela doença foram extraídos de bancos de dados oficiais, uma vez que a perspectiva de análise adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Este estudo foi dividido em oito seções, sendo a primeira uma introdução ao tema, apresentando uma visão geral da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório no Brasil e no mundo. Em seguida, são apresentados a justificativa, os objetivos, a metodologia utilizada, os resultados do modelo econômico e a discussão destes com a literatura, ressaltando as respectivas conclusões cabíveis.

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) ocorre através da penetração do vírus no organismo pela orofaringe, nasofaringe e mucosa conjutival, sendo também possível a contaminação através de perdigotos provindos de tosse ou espirro contaminados (WOENSEL, VAN et al., 2003; BARR; GRAHAM, 2011). Ela evolui na maioria das crianças como um quadro gripal comum durante três a cinco dias, levando a sintomas como secreção nasal, tosse e febre moderada (KRIVLOV, 2011). No entanto, cerca de 25% dos pacientes pediátricos apresentam um quadro de bronquiolite ou pneumonia, cuja sintomatologia é aumento do "chiado", dispneia, hiperinsuflação torácica, tiragem, taquipneia e cianose, havendo inclusive necessidade de internação hospitalar (RODRIGUEZ, 1999). O VSR pode ser isolado em 80% das crianças menores de seis meses de idade que sofrem de bronquiolite, e 1-2% delas requer hospitalização (LOURENÇÃO et al., 2005). Já na população geral de crianças, independentemente de idade e patologia em questão, o VSR foi capaz de gerar 0,5-2% de internação hospitalar (SIMPSON et al., 2001). A maioria dos pacientes se recupera entre uma e duas semanas, enquanto servem de carreadores para o vírus no período de uma a três semanas (BAWAGE et al., 2013).

A imunidade seguida à infecção pelo vírus não é completa, podendo então ocorrer reinfecções. O fato de crianças mais velhas e adultos estarem protegidos contra infecções sugere que o primeiro contato com o vírus atribui alguma proteção contra outras que poderão surgir no avançar da idade (WANG et al., 2008). Desse modo, as reinfecções tendem a ter sintomas mais brandos (SIMPSON et al., 2001).

O diagnóstico clínico pode ser realizado através de características como idade (menor que 12 meses), doença do trato respiratório inferior (tendo a bronquiolite aguda como complicação mais frequente) e o critério epidemiológico (período de maior circulação do vírus). Já o diagnóstico laboratorial é realizado através da análise das secreções respiratórias (BARR; GRAHAM, 2011) utilizando métodos como ELISA, imunofluorescência direta, Western Blot, reação em cadeia polimerase (PCR) e PCR em tempo real (BAWAGE et al., 2013). Para tal, a aspiração nasal das secreções normalmente oferece o melhor resultado em

crianças saudáveis. O *swab* de nasofaringe ou de orofaringe também pode ser utilizado caso a aspiração não seja possível. Em pacientes entubados submetidos a broncoscopia, deve ser obtido o lavado broncoalveolar ou o aspirado traqueal.

A infecção pelo VSR é a primeira causa de internação no primeiro ano de vida (PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE, 2014). Em crianças menores de cinco anos, o vírus é responsável em média por 3,4 milhões de internações em todo o mundo, além de ser a principal causa de mortalidade de pacientes nessa faixa etária, como refere o estudo publicado no Brasil por Calegari em 2005. A melhora clínica ocorre entre três e quatro dias de hospitalização, sendo que aproximadamente 20% dos pacientes apresentam anormalidades nas trocas gasosas e obstrução das vias aéreas, que persistem por alguns meses. Aproximadamente 7% dos pacientes internados necessitam de ventilação mecânica, com duração média de nove a 18 dias, e em torno de 25 a 50% das crianças que tiveram bronquiolite causada por VSR apresentam espisódios recorrentes de chiados característicos da asma. Observa-se também que uma porcentagem dessas crianças, aos 11 anos de idade, ainda apresenta chiados com maior frequência se comparadas com crianças que não incorreram em hospitalização por conta do VSR na infância. Dentre outros sintomas recorrentes, estão a hiperatividade brônquica e pequenas alterações na função pulmonar (RATJEN; DETERDING, 2012).

Estima-se que todas as crianças habitantes de áreas urbanas já tenham sido infectadas com o VSR até dois anos de idade e ao menos 10 a 20% delas sofreram reinfecção (RODRIGUEZ, 1999; RATJEN; DETERDING, 2012). A coinfecção por outros vírus respiratórios são frequentes em lactentes hospitalizados, porém os resultados sugerem que a associação a outros vírus na infecção não é clinicamente relevante e não altera seu prognóstico na fase aguda (DE PAULIS, et al., 2011).

Recentemente, vários estudos ao redor do mundo mostram que crianças com alto risco de desenvolver doença grave provinda de infecção por VSR devem receber imunização passiva com anticorpo monoclonal contra o vírus (ELHASSAN et al., 2006; CHIRICO et al., 2009; NUIJTEN; WITTENBERG, 2010a; NEOVIUS et al., 2011; SALINAS-ESCUDERO et al., 2012). Tais estudos vêm servindo de base para a incorporação do palivizumabe em diversos sistemas de saúde. O palivizumabe é um anticorpo monoclonal que promove proteção contra as formas severas de infecção pelo VSR.

Associações médicas de países como EUA, Canadá, Reino Unido, Espanha e Nova Zelândia (GESKEY et al., 2007) já construíram *guidelines* para utilização do palivizumabe. O elevado custo do medicamento e os discrepantes resultados de avaliações econômicas realizadas ao redor do mundo geraram recomendações variadas nesses países, principalmente no que tange à qual população de risco abarcar ao distribuir a profilaxia.

Reiterando esse cenário, no Brasil há também discordância quanto à utilização do medicamento. Apesar de concordar no que diz respeito à incorporação do palivizumabe para uso em cardiopatas e broncoplásicos menores de dois anos, a CONITEC e o Ministério da Saúde ainda divergem no que tange a sua utilização em prematuros. Enquanto a primeira recomenda o uso para os prematuros nascidos com idade gestacional (IG) $\leq$ 28 semanas, o segundo propõe a utilização para os nascidos com IG $\leq$ 32 semanas.

Não há dúvida quanto à eficácia do palivizumabe em reduzir o número de internações causadas por infecção grave pelo VSR em pacientes pertencentes aos grupos de risco. Alguns ensaios clínicos com desenho de estudo suficientemente confiável demonstram isso (IMPACT, 1999; FELTES et al., 2003). Porém, devido ao alto custo da profilaxia, deve-se considerar principalmente em sistema universais de saúde que o financiamento integral de intervenções relacionadas a uma infinidade de morbidades e o aumento indiscriminado dos candidatos à utilização das tecnologias pode vir a ser um grave problema devido à escassez de recursos.

Considerando as incertezas apontadas, este estudo se baseia na seguinte questão norteadora: para qual combinação de grupos de risco apontados tanto pela CONITEC, quanto pelo Ministério da Saúde, a utilização da profilaxia apresenta razão de custo-efetividade mais favorável na perspectiva do SUS, ao considerar uma coorte hipotética de indivíduos infectados pelo VSR?

1.1 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

1.1.1 Bronquiolite

A maior parte das bronquiolites é causada pelo VSR, mas outros agentes patológicos também podem estar envolvidos, a exemplo do parainfluenza, metapneumovírus humano, influenza, adenovírus, rhionovírus e enterovírus (ROTHROCK; BRENNAN, 2007). As imunoglobulinas maternas adquiridas passivamente pela criança conseguem protegê-la durante os primeiros dois meses de vida contra as infecções virais, porém a presença dos anticorpos provindos da mãe diminui gradualmente durante os primeiros seis meses de vida, deixando os pacientes vulneráveis (WHEELER et al., 2008).

Outras células imunológicas importantes que atuam na resposta inflamatória à infecção são os macrófagos alveolares, que liberam diversas substâncias como quimiocinas, citocinas próinflamatórias e mediadores, dentre as quais podemos citar: Interleucina-1, 6 e 8; fator de necrose tumoral; e a proteína inflamatória do macrófago (MIP1-alfa). A liberação dessas citocinas e quimiocinas é parcialmente responsável pela inflamação da vias aéreas e da hiperresponsividade brônquica. Ao serem liberados, esses mediadores químicos prolongam a resposta inflamatória, recrutando mais células, que por sua vez liberam mais quimiocinas e citocinas proinflamatórias, fazendo uma regulação positiva no processo (WHEELER et al., 2008).

A resposta dos linfócitos T-Helper também realiza papel importante na infecção pelo VSR. Essas células também produzem mediadores proinflamatórios, a depender da categoria à qual pertencem. As células Th1 secretam interleucina-2, interferon alfa e linfotoxinas, enquanto as células Th2 produzem Interleucina-4, 5 ,6 e 13, que promovem a produção de IgE e eosinófilos. Um desequilíbrio entre as respostas das células Th1 e Th2 está relacionado à severidade da doença (WHEELER et al., 2008).

A bronquiolite tem como sítio de inflamação principal os brônquios pequenos e os bronquíolos. O processo patológico é gerado pela invasão do vírus no trato respiratório (ROTHROCK; BRENNAN, 2007) e é caracterizado pela necrose e descamação do epitélio respiratório, juntamente com infiltração linfocítica deste, destruição das células ciliadas e formação de placas de fibrina e muco, causando obstrução total ou parcial das vias respiratórias (CROCETTI; BARONE, 2004).

No exame clínico do paciente, é comum encontrar retração do tórax e sibilância somada a ronco. Ademais, conjutivite média e otite – que cessa entre três e sete dias – também são relatados (CROCETTI; BARONE, 2004; ZAOUTIS; CHIANG, 2007). A saturação de oxigênio quando medida por oximetria de pulso, apresenta valores entre 92% e 96%, podendo este quadro se estender por algumas semanas.

Algumas complicações agudas podem aparecer em crianças acometidas pela bronquiolite. Dentre elas a atelectasia, a apneia – que cessa entre dois e três dias (CROCETTI; BARONE, 2004; ZAOUTIS; CHIANG, 2007) e a falha respiratória são as mais importantes. As duas últimas são geradas pelo controle ventilatório ainda imaturo e por uma fadiga dos músculos respiratórios nos pacientes mais jovens. A superinfecção (infecção por outros microorganismos) é outra complicação que pode acometer pacientes entubados. Desse modo, é recomendada a monitorização das secreções da traqueia e de febre alta (CROCETTI; BARONE, 2004).

A maioria das hospitalizações causadas pela doença são fruto do desenvolvimento de hipoxia com cianose, bem como do aumento do trabalho respiratório (CROCETTI; BARONE, 2004). As razões pelas quais se deve considerar a internação hospitalar são (ZAOUTIS; CHIANG, 2007):

- dificuldade respiratória ou angústia respiratória que requeiram monitorização contínua;

- hipóxia;

- insuficiência respiratória diagnosticada clinicamente ou aumento de gás carbônico no sangue arterial (hipercapnia), também chamada de acidose respiratória;

- sintomas que possam interferir na alimentação ou desidratação do paciente;

- apneia;

- crianças com fatores de risco para doença grave.

Tendo o VSR como agente etiológico encontrado em maior quantidade, o teste virológico é o mais utilizado para a realização do diagnóstico. A detecção de antígenos em secreções da nasofaringe possui sensibilidade de 80 a 90%, e por isso são mais utilizados que métodos relacionados a cultura do vírus. O exame radiográfico normalmente é utilizado

apenas para diagnóstico diferencial a fim de excluir outras patologias, como asma e pneumonia, que podem confundir-se com a bronquiolite (ROTHROCK; BRENNAN, 2007).

1.1.2 Pneumonia viral

A pneumonia é uma doença respiratória causada pela inflamação do parênquima pulmonar e pode ser causada por vírus, bactéria e outros agentes irritantes. Apesar de o próprio termo pneumonia se referir especificamente ao parênquima pulmonar e excluir outros tecidos das vias respiratórias, frequentemente a doença é um componente de um quadro generalizado de infecção das vias respiratórias. Deste modo, nas crianças a pneumonia viral é acompanhada por inflamação nos bronquíolos.

Dois fatores importantes que influenciam a expressão patológica da pneumonia viral nas crianças são relacionados à anatomia e à imunidade. Em crianças jovens, o pequeno calibre das vias aéreas terminais e a ausência de interconexões entre os espaços alveolares (poros de Kohn) contribuem para o aparecimento de chiado e a atelectase lobular. Além disso, interações entre o epitélio celular e a imunoglobulina IgE, que levam à liberação de histamina, foram relatados como um mecanismo imunológico de broncoespasmo nas crianças infectadas pelo VSR (CROCETTI; BARONE, 2004).

Na pneumonia viral, o agente etiológico infecta as células que circundam as paredes do alvéolo (RATJEN; DETERDING, 2012). Estas engrossam e os espaços alveolares ficam obstruídos com exudato e macrófagos ativados. O epitélio infectado perde seus apêndices ciliares, obstrui a passagem de ar e resulta em acúmulo de muco e restos celulares. (CROCETTI; BARONE, 2004)

Quando a infecção se estende para as vias aéreas terminais, as células dos alvéolos perdem sua integridade estrututal, resultando em perda da produção de surfactante, formação da membrana hialina e edema pulmonar. Essas transformações, combinadas com o estreitamento das vias aéreas, geram atelectasia e aumento do desvio intrapulmonar (CROCETTI; BARONE, 2004). O processo inflamatório gerado pela infecção interfere nas

trocas gasosas, resultanto numa diferença na pressão de O_2 no tecido alvéolo-arterial (RATJEN; DETERDING, 2012). Assim, a doença é identificada pela pobreza das trocas gasosas com baixa oxigenação celular (detectada pela oximetria de pulso) e retenção de CO_2.

Em crianças, a pneumonia viral se manifesta com um ou dois dias de coriza, diminuição do apetite e febre baixa (menor que 39ºC). Nos pacientes muito jovens, períodos de apneia acompanhados de cianose são a principal reclamação, sendo que taquipineia, taquicardia e retrações pulmonares também são encontrados (CROCETTI; BARONE, 2004).

1.2 AGENTE ETIOLÓGICO

O vírus sincicial respiratório é um Paramyxovírus pertencente ao gênero dos Pneumovírus, e é classificado em dois grupos (A e B), tendo como base sua reatividade com anticorpos. Estudos mostram que o genótipo A está associado a uma maior severidade da doença (ZHAO et al., 2000; ROCA et al., 2001; HACKING; HULL, 2002; LOURENÇÃO et al., 2005).

O envelope do vírus é composto por bicamada lipídica derivada de membrana plasmática, dando a ele morfologia esférica e um tamanho de 120 a 300nm (ROCA et al., 2001; LOURENÇÃO et al., 2005). Já seu genoma é composto por RNA de fita simples negativa, não segmentada, contendo cerca de 15.200 nucleotídeos com dez genes que decodificam cerca de 11 proteínas (ROCA et al., 2001; LOURENÇÃO et al., 2005; BAWAGE et al., 2013). Destas, três se relacionam ao nucleocapsídeo (N,L e P), duas (NS1 e NS2) são estruturais e cinco estão ligadas ao envelope, das quais três (F,G e SH) são transmembrânicas de superfícies e duas (M e M2) são proteínas de matriz.

A proteína de fusão F juntamente com a proteína G e SH sintetizadas pelo vírus são as responsáveis pela ligação deste com a célula hospedeira. Após a síntese proteica, ocorre a montagem do capsídeo helicoidal, e a proteína de matriz promove a interação com o envelope, liberando o vírus por brotamento através da membrana celular (LOURENÇÃO et

al., 2005; BAWAGE et al., 2013). A proteína F é sintetizada como um precursor (F0) e depois sofre clivagem proteolítica em duas subunidades (F1 e F2).

Durante o processo de fusão, a subunidade hidrofóbica rica em glicina (F1) é que se insere na membrana da célula-alvo. Há evidências de que regiões denominadas HR-N e HR-C formam estruturas triméricas semelhantes a *hairpins*, promovendo a junção da membrana viral e celular, facilitando a fusão e, consequentemente, a entrada do vírus na célula (BAKER et al., 1999; HACKING; HULL, 2002; LOURENÇÃO et al., 2005; BAWAGE et al., 2013). Essa proteína é o principal alvo de fármacos que buscam prevenir a infecção do RSV no hospedeiro.

1.3 FATORES DE RISCO E SUSCETIBILIDADE À INFECÇÃO GRAVE

O grupo de risco principal para infecções graves são crianças prematuras (idade menor que 35 semanas de idade gestacional), imunocomprometidas ou possuidoras de outras doenças associadas, como as crianças portadoras de cardiopatia congênita (CHD) e as que desenvolveram diplasia broncopulmonar, sendo a frequência de internação dessas populações em UTI mais elevada (PERET et al., 1998; WOENSEL, VAN et al., 2003; LOURENÇÃO et al., 2005; BARR; GRAHAM, 2011). Estima-se que as taxas de hospitalização entre os pacientes de risco podem chegar a 20%. Em torno de 25% a 36% das crianças hospitalizadas com o vírus, sejam elas prematuras broncodisplásicas ou cardiopatas, acabam necessitando de internação em UTI (SIMPSON et al., 2001).

Participam também do grupo de risco crianças hospitalizadas por outras patologias durante a temporada de epidemia do VSR, cujo percentual é de 45% das crianças hospitalizadas por uma semana e 100% das internadas por um período igual ou superior a um mês (RATJEN; DETERDING, 2012).

1.3.1 Prematuridade

Prematuro é todo recém-nascido vivo com menos de 37 semanas completas de gestação, contadas a partir do último período menstrual. Com peso inferior a 2.500g, esse indivíduo está mais propenso a problemas de saúde, tendo em vista que a gravidez encurtada não permitiu o desenvolvimento completo de seus órgãos. Dentre as causas do nascimento prematuro, podemos enumerar: toxemia gravídica; amniorrexe prematura; hemorragia antes do parto; traumatismos físicos e emocionais; gravidez múltipla e infecções agudas (KENNER; LOTT, 2013).

Como particularidade, esse paciente apresenta o aparelho respiratório imaturo, o que pode originar dificuldades respiratórias. O quadro clínico se manifesta de diversos modos, dentre eles: apneia, cianose, taquipineia, adejo nasal e retrações do tórax. Posteriormente, pode-se desenvolver patologias associadas a essa condição, como a doença das membranas hialinas, taquipineia transitória e displasia bronco-pulmonar (DBP) (KENNER; LOTT, 2013)

Dentre as características que aumentam a suscetibilidade dos prematuros à infecções mais graves, estão o menor diâmetro dos bronquíolos e a imaturidade do sistema imunológico, pois recebem menor quantidade de anticorpos pela via transplacentária. Estudos também mostram, por meio de modelagem estatística, a existência de outros fatores de risco como exposição ao tabaco, idade inferior a seis meses, baixa condição socioeconômica, desmame precoce e coinfecção com outros vírus (WANG et al., 1995; BARR; GRAHAM, 2011; DE PAULIS et al., 2011).

As condições sociais também executam papel importante na gravidade das infecções. Pode-se citar desnutrição, convivência em ambientes aglomerados (dois ou mais indivíduos habitando o mesmo quarto) e baixo nível de escolaridade da mãe como os principais fatores que elevam as taxas de mortalidade nos países em desenvolvimento (CALEGARI, 2008).

1.3.2 Displasia Broncopulmonar

Também chamada de doença pulmonar crônica, a displasia broncopulmonar é uma desordem iatrogênica e crônica que acomete o pulmão, resultando em sintomas respiratórios persistentes, na maioria dos casos necessitando de suplementação de oxigênio. Ela acomete

crianças prematuras ou neonatos que passaram por manobras terapêuticas, a exemplo da ventilação mecânica com pressão positiva e altos níveis de oxigênio (tóxico para o pulmão). O resultado desse processo é um padrão específico de dano nas vias aéreas dos prematuros (ZAOUTIS; CHIANG, 2007).

Os efeitos adversos desse oxigênio inalado em excesso acometem principalmente as vias aéreas mais distais, resultando em dano difuso e obstrução da via, que pode ser completa (gerando atelectasia) ou parcial (gerando efeito de válvula de bola e aprisionamento dos gases). Em continuidade a esse processo, ocorre uma reação inflamatória que atrasa a cura do tecido pulmonar e pode aumentar ainda mais os danos ao órgão (ZAOUTIS; CHIANG, 2007).

O risco de o paciente desenvolver tal doença está relacionado à idade gestacional, à severidade da doença inicial, bem como a duração e intensidade do oxigênio e da terapia ventilatória. É cada vez maior o número de crianças com idade gestacional menor que 28 semanas que sobrevivem a essa condição de prematuridade. As falhas respiratórias ocorrem com mais frequência nessas crianças em virtude da imaturidade do pulmão, bem como pela deficiência de surfactante, considerando-se que os alvéolos e as vias aéreas periféricas dos pacientes extremamente prematuros ainda não foram formados (ZAOUTIS; CHIANG, 2007).

A maioria dos neonatos doentes que sobrevivem a esse período recebe alta hospitalar, mas provavelmente ainda com um dano pulmonar residual significativo e/ou com a função do pulmão reduzida, entre outras deficiências. Pacientes nessas condições têm alto risco de sofrer repetidas hospitalizações nos primeiros dois anos de vida, principalmente por doenças respiratórias. O VSR é o principal responsável por essas rehospitalizações, sendo que 50% das crianças que recebem alta do hospital com DBP voltarão a ser internadas devido à infecção pelo vírus (ZAOUTIS; CHIANG, 2007).

1.3.3 Cardiopatia congênita

As cardiopatias congênitas são anormalidades na estrutura ou função cardiovascular presentes no nascimento. Elas representam importante causa de morbimortalidade no

período neonatal. A etiologia dessa doença pode ser de ordem genética (herança mendeliana, mutações genéticas ou alterações cromossomiais) ou ambiental (doenças adquiridas ou drogas utilizadas durante a gestação) (CROCETTI; BARONE, 2004).

Algumas modalidades requerem atenção maior por necessitarem de conduta imediata devido à dependência do canal arterial prévio para a sobrevida do recém-nascido. Dentre essas estão: síndrome do coração esquerdo hipoplásico, anomalias do arco aórtico, estenose aórtica grave, transposição dos grandes vasos da base, síndrome do coração hipoplásico, tetralogia da Fallot, entre outras patologias com atresia pulmonar. O quadro clínico dessas condições varia desde sopro cardíaco infraclavicular à esquerda e pulsos periféricos de amplitude aumentada, até quadros com indicação cirúrgica de emergência em recém-nascidos com insuficiência cardíaca de difícil tratamento (CROCETTI; BARONE, 2004).

Essa patologia congênita pode ter caráter cianótico e não cianótico. A cianose central caracteriza-se pela coloração azul-arroxeada da pele e mucosas, ocorrendo quando há 5g/dl de hemoglobina desoxigenada e no sangue a saturação de oxigênio está em torno de 80%. Ela é causada pela mistura (*shunt*) do sangue venoso ao arterial na circulação sistêmica. Já a cianose periférica é restrita às extremidades (mãos e pés). Algumas patologias de caráter cianótico e não cianótico são mostradas a seguir (ZAOUTIS; CHIANG, 2007), com suas respectivas manifestações clínicas.

Quadro 1- Descrição das cardiopatias congênita, suas fisiopatologias e manifestações clínicas

	Anomalia	**Fisiopatologia**	**Manifestações Clínicas**
Cianótica	Tetralogia de Fallot	- *Shunt* direita-esquerda através da Comunicação Intra-Ventricular (CIV)	- Cianose -Baqueteamento digital em mãos e pés -Sopro sistólico de ejeção no foco pulmonar
	Anomalia de Ebstein	- Atrialização do ventrículo direito e insuficiência da válvula tricúspide	-Insuficiência cardíaca - Dispneia -Cianose por Comunicação Intra-Atrial (CIA) - Taquicardia supraventricular - Arritmia - Edema de membros inferiores
Não Cianótica	Comunicação Inter-Arterial (CIA)	- Excessiva reabsorção do *septum primum* ou crescimento deficiente do *septum secundum.*	- *Shunt* da esquerda pra direita -Aumento do fluxo sanguíneo para o Átrio direito (AD) e Ventrículo direito

		-Fusão incompleta do *septum primum* com o coxim cardíaco	(VD) gerando uma sobrecarga desse ventrículo. - Sopro de ejeção do espaço intercostal esquerdo -Ruflar mesodiastólico -Ritmo cardíaco irregular devido à fibrilação atrial associada
	Comunicação Inter-Ventricular (CIV)	Restritiva: gradiente de pressão significativo entre VE e VD. *Shunt* pequeno. Moderadamente restritiva: gradiente de pressão e *shunt* moderados. Aumento da resistência vascular pulmonar. Sobrecarga hemodinâmica de VE e AE gerando sua dilatação e disfunção. Não Restritiva: grande *shunt.* Sobrecarga de VE e aumento da pressão da artéria pulmonar.	-Sopro holossistólico podendo ser acompanhado de frêmito. -CIV moderadas e grandes geram fadiga, sudorese, restrição de crescimento e congestão pulmonar favorecendo as infecções respiratórias.
	Persistência do canal arterial (PCA)	-*Shunt* da aorta para o tronco pulmonar, pois a pressão da aorta excede a pressão arterial pulmonar.	- Sopro contínuo. -Hiperfluxo pulmonar podendo gerar hipertensão arterial pulmonar - Dispneia ou palpitações por arritmias atriais - Aumento da pressão de pulso - Sobrecarga do volume ventricular esquerdo

Fonte: (CROCETTI; BARONE, 2004)

1.4 SEQUELAS DECORRENTES DA INFECÇÃO

Apesar de a literatura indicar a presença de sequelas como asma e chiados decorrentes da infecção pelo VSR, essa relação ainda não está fortemente elucidada (KNEYBER et al., 2000; MEISSNER; LONG, 2007; KUEHNI et al., 2009). Parte dessa incerteza se encontra na qualidade dos estudos publicados, que analisam uma amostra populacional pequena, gerando dados muitas vezes sem significância estatística.

Outra consideração importante está relacionada à etiologia dos sintomas respiratórios. Ainda não está claro quando a hospitalização causada pelo VSR causa uma forma de asma ou se o vírus e a asma fazem parte de um grupo de consequências vindo de outra causa mais distante, como uma propensão maior da criança a ter problemas respiratórios (KNEYBER et al., 2000; OPENSHAW et al., 2003; MEISSNER; LONG, 2007; ERMERS et al., 2009; KUEHNI et al., 2009). As interações entre o sistema imunológico em desenvolvimento, bem como a suscetibilidade genética ao vírus e ao chiado recorrente após a infecção pelo VSR, podem contribuir para esse tipo de fenótipo.

Apesar disso, há uma tendência nas publicações em comprovar uma relação entre a hospitalização gerada pela infecção do vírus sincicial respiratório e maior prevalência de asma na infância. Observa-se que uma porcentagem das crianças aos 11 anos de idade ainda apresenta chiados com maior frequência se comparadas com crianças que não incorreram em hospitalização por conta do VSR na infância. Dentre outros sintomas recorrentes, estão a hiperatividade brônquica e pequenas alterações na função pulmonar (RATJEN; DETERDING, 2012).

Uma revisão sistemática publicada (SZABO, 2012) sobre essa questão analisou a prevalência de asma em crianças que foram hospitalizadas, em comparação às que não sofreram internação. Após analisar três faixas etárias diferentes, concluiu-se que a prevalência de asma em menores de cinco anos hospitalizadas por infecção via VSR variou entre 10 e 32%; na faixa etária de cinco a 11 anos de idade, a variação foi de 10% a 23%; e entre os maiores de 12 anos foi entre 17% e 33% (SZABO et al., 2013). As sequelas foram observadas com melhores evidências em crianças de até os 11 anos de idade, mas suspeita-se que possam durar até o início da fase adulta (SIMOES et al., 2007a).

Outros estudos encontraram probabilidades de desenvolver sequelas mais definidas, como 17% para as crianças que foram internadas, 8% para aquelas que usaram o palivizumabe e não foram hospitalizadas e 16% para aquelas que não utilizaram o medicamento e não foram hospitalizadas (SIMOES et al., 2007b; RAVASIO et al., 2013). Esse esquema de probabilidades é o mais utilizado em estudos de avaliação econômica que consideram a asma como sequela da infecção. (CHIRICO et al., 2009; SALINAS-ESCUDERO et al., 2012).

Desse modo, estudos de avaliação econômica realizados com o palivizumabe nos últimos cinco anos tendem a ressaltar a importância de fortalecer as evidências sobre as

sequelas deixadas pela infecção através da realização de mais estudos que comprovem tal afirmação. Entretanto, estes reconhecem a possibilidade de crianças desenvolverem asma após alta hospitalar e consideram cenários alternativos de análise nos estudos, avaliando a influência das sequelas e comparando com um cenário de base onde elas não existem (CHIRICO et al., 2009; NUIJTEN; WITTENBERG, 2010a; NEOVIUS et al., 2011; SALINAS-ESCUDERO et al., 2012).

No Brasil, a prevalência da asma está estimada em torno de 10%. Estudo realizado em várias cidades do país (Recife, Salvador, Itabira, Uberlândia, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre) concluiu que 13,3% das crianças de 6-7 anos e entre 13 e 14 anos eram asmáticas. Dados do DATASUS do ano de 2008 confirmam a asma como a terceira maior causa de internação hospitalar pelo SUS, sendo cerca de 300 mil o número de internações ao ano (BRASIL, 2010).

1.4.1 Fisiopatogenia e história natural da asma

A asma é uma doença crônica das vias aéreas de caráter inflamatório, envolvendo várias células de defesa e seus repectivos produtos. Destacam-se na atuação da inflamação células como os mastócitos, eosinófilos, linfócitos T, células dendríticas, macrófagos e neutrófilos. No nível tecidual, as células brônquicas envolvidas no processo são as epiteliais, as muculares lisas, as endoteliais, os fibroblastos, os miofibroblastos e os nervos. Como mediadores inflamatórios participantes da doença, foram encontrados quimiocinas, citocinas, eicosanóides, histamina e óxido nítrico (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

Como resultado do processo inflamatório, é possível observar o estreitamento dos brônquios de maneira irreversível e intermitente, causado pela contração do músculo liso brônquico, pelo edema de mucosa e pela hipersecreção mucosa. A inflamação crônica da asma é um processo no qual existe um ciclo contínuo de agressão e reparo, podendo levar a alterações estruturais irreversíveis da mucosa brônquica, isto é, um remodelamento das vias aéreas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012)

Ainda são pouco compreendidos os determinantes envolvidos na história natural da asma. Lactentes e crianças pré escolares com sibilância recorrente podem apresentar evoluções variadas que estão vinculadas a diferentes mecanismos patológicos. (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

Alguns estudos descrevem a asma como uma sequela de infecção que persiste até o início da fase adulta, enquanto outros mostram que ela pode durar até depois dos 30 anos de idade (KNEYBER et al., 2000; PÉREZ-YARZA et al., 2007; SZABO et al., 2013). Sabe-se que o risco de persistência da asma até a idade adulta aumenta com a gravidade da infecção, a presença de atopia, tabagismo e gênero feminino. As principais carcterísticas utilizadas para prever se a sibilância recorrente na infância irá persistir até a fase adulta são: diagnóstico de eczema nos três primeiros anos de vida; pai e mãe com asma; diagnóstico de rinite nos três primeiros anos de vida e sibilância sem resfriado (virose) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA, 2012).

1.5 EPIDEMIOLOGIA DO VÍRUS

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as infecções causadas pelo VSR geram em torno de 3,96 milhões de mortes na infância em todo o mundo. Dois terços dessas mortes ocorrem antes de as crianças completarem um ano de idade, e 90% acontecem em países em desenvolvimento (PECCHINI et al., 2008).

Nos Estado Unidos, são registrados anualmente de três mil a quatro mil mortes relacionadas a bronquiolite aguda causada por VSR. A prevalência de hospitalização no país por conta da infecção é de 48,9 a cada mil infecções em crianças menores que três meses, 26 a cada mil em menores de um ano, e de 1,8 a cada mil em crianças de um a cinco anos de idade. No total, são registrados de 132 mil a 172 mil hospitalizações por ano devido ao VSR em crianças de até cinco anos de idade (ALVAREZ et al., 2013).

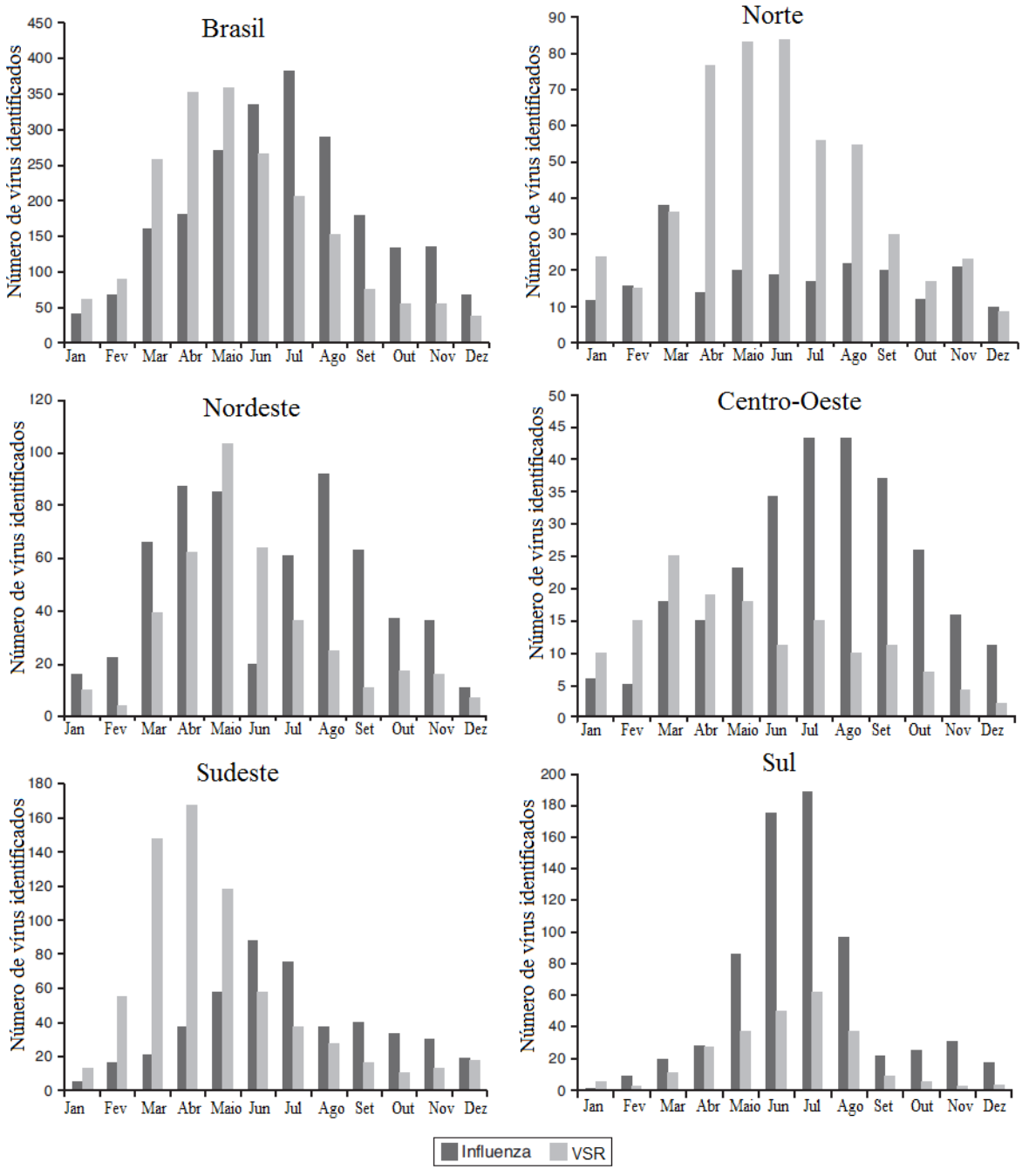
Em outras regiões, a taxa de hospitalização a cada mil infectados varia de 8,7 na Austrália a 60 no Japão, sendo que no primeiro, a incidência do vírus varia de 110 a 226,5 a cada mil crianças. Na Europa, o VSR é responsável por 45% das hospitalizações devido a

infecções do trato respiratório inferior em crianças menores de dois anos de idade (ALVAREZ et al., 2013).

1.5.1 VSR no Brasil

Um estudo mostra que o período epidêmico do VSR na maior parte do Brasil se estende de maio a junho, e na Região Sul, particularmente, a temporada de maior cirulação do vírus se estende para os meses além do inverno (PAIVA et al., 2012). A circulção do vírus ocorre na cidade do Rio de Janeiro de março a maio (NASCIMENTO et al., 2010); na cidade de São Paulo, em abril/maio e julho/agosto (VIEIRA et al., 2001; PECCHINI et al., 2008); em Salvador de maio a julho (MOURA et al., 2003); em Uberlândia (CALEGARI et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2008), nos meses de abril e maio; e em Porto Alegre (STRALIOTTO et al., 2004) e Pelotas (MACEDO et al., 2003), a circulação prevalece no inverno, entre julho e outubro. A figura abaixo mostra o número de vírus identificados durante o ano de 2000 a 2010 num total de 6.421 de amostras contendo o VSR (FREITAS, 2013):

Figura 1 - Número e proporção de vírus influenza e vírus sincicial respiratório identificados em hospitais sentinela por mês nas 5 regiões do Brasil nos anos de 2000 a 2010



Fonte: (FREITAS, 2013)

Estudo prospectivo realizado em São Paulo em 1999 revela que 62,7% das crianças menores de cinco anos de idade internadas apresentaram infecção das vias aéreas inferiores; destas, 56,4% foram diagnosticadas com algum tipo de vírus como agente etiológico, enquanto que o VSR foi identificado em 52,4% das amostras como causa da infecção (CALEGARI et al., 2005).

Outro estudo realizado em 2004 com crianças internadas na UTI em hospital de Porto Alegre com doença respiratória grave mostrou que o VSR estava presente em 27,2% dos pacientes até sete anos de idade, sendo 36% a percentagem de crianças diagnosticadas com broquiolite que tinham sido infectadas com o vírus (STRALIOTTO et al., 2004).

1.6 MANEJO CLÍNICO

Com relação ao manejo clínico da infecção causada pelo VSR, a Sociedade Brasileira de Pediatria (MOTTA et al., 2011) publicou um documento baseado em evidências científicas encontradas por meio de revisão bibliográfica. Foi recomendado para o tratamento com oxigênio avaliar os sinais de desconforto respiratório e a saturação de oxigênio por oximetria de pulso. O uso de oxigênio suplementar foi recomendado aos pacientes com desconforto respiratório, cianose ou saturação de O_2 (SpO_2) $\leq$ 92%.

Quanto à ventilação não invasiva, deve-se considerá-la em pacientes com broquiolite aguda e com insuficiência respiratória. No caso de falha dessa intervenção, o documento recomenda a ventilação mecânica, que também é indicada para pacientes que apresentam sintomas graves (MOTTA et al., 2011).

Durante a internação, o único tratamento que mostra evidências de efetividade contra a bronquiolite é a nebulização de solução salina com oxigênio. O uso de glicocorticoides, antivirais (com exceção dos imunosuprimidos) e fisioterapia respiratória não é recomendado. Já os antibióticos devem ser utilizados apenas em pacientes que estejam fazendo ventilação mecânica, devido ao risco elevado de apresentar coinfecção bacteriana (MOTTA et al., 2011).

O documento também aponta critérios para realizar uma internação hospitalar. São eles: idade inferior a seis meses, pacientes com insuficiência respiratória moderada a grave, e portadores de comorbidades como cardiopatia, imunodeficiência e crianças dependentes de oxigênio. Já os doentes que forem incapazes de manter a saturação de oxigênio, mesmo com o aumento do fornecimento do O_2, devem ser internados em UTI. Para as crianças vulneráveis, como os cardiopatas, os prematuros e os portadores de displasia broncopulmonar, é recomendada a rígida monitorização dos níveis de saturação de oxigênio, antes e após a suplementação de O_2 (MOTTA et al., 2011).

Apesar destas recomendações, Calegari (2005) mostra que no caso das crianças internadas com bronquiolite, 21,4% fizeram ventilação mecânica; 94,6%, oxigenoterapia; 48,2%, antibióticos; 50%, corticosteroide sistémico; 83,9%, broncodilatadores e 60% utilizaram antitérmicos (CALEGARI et al., 2005).

Por outro lado, Straliotto e colaboradores (2004) mostram resultados relativamente discrepantes, principalmente com relação ao uso de oxigenoterapia e ventilação mecânica, sendo as frequências de utilização 15 e 8%, respectivamente, para as crianças portadoras do VSR (STRALIOTTO et al., 2004). Esses dados indicam que o manejo clínico das internações por VSR no Brasil é incompatível com as recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria.

1.7 PROFILAXIAS CONTRA O VSR

Em diversos países, algumas tecnologias já foram testadas e aprovadas, com o objetivo de prevenir doenças graves causadas pelo vírus sincicial respiratório. Esses medicamentos foram desenvolvidos após estudos epidemiológicos que sugeriram desenvolvimento de doenças menos severas em crianças com alta titulação de anticorpos maternos neutralizadores do VSR, embora os mesmos não prevenissem a infecção.

1.7.1 SRV-IG

A imunoglobulina do VSR (SRV-IG) é uma globulina preparada de doadores com altos níveis séricos de anticorpos neutralizadores do VSR, conferindo imunidade passiva ao usuário (SIMPSON et al., 2001; ANVISA, 2011). Ela é administrada por via intravenosa uma vez ao mês, logo antes ou durante a temporada do vírus. A administração demora algumas horas, e a dose é de 750 mg/kg. A vantagem desse medicamento é que ele promove proteção contra outras doenças respiratórias virais, para além das causadas pelo VSR. No entanto, a utilização dessa profilaxia foi associada ao aumento da morbidade e mortalidade em crianças com cardiopatias congênitas, além de ter o potencial de alterar a resposta imunológica de certas vacinas de vírus vivo atenuado (sarampo, caxumba, varicela, rubéola) (ANVISA, 2011).

Como a produção da imunoglobulina do VSR depende de doadores, sua disponibilidade no mercado pode não ser muito confiável (SIMPSON et al., 2001). Este medicamento não possui registro na ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) e não está disponível no Brasil.

1.7.2 Palivizumabe

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal Ig 1 humanizado direcionado para um epítopo no sítio antigênico A da proteína de fusão do VSR. O anticorpo é composto de 95% de sequências de aminoácidos humanos e 5% de murinos, formando duas cadeias pesadas e duas leves. Sua finalidade é prover a imunização passiva contra o VSR, prevenindo a entrada do vírus em células hospedeiras e reduzindo a gravidade da infecção (ANVISA, 2011).

1.7.2.1 Palivizumabe no Brasil

O palivizumabe teve seu registro aprovado pela ANVISA em 1999 e está indicado para a prevenção de doença grave do trato respiratório inferior oriunda da infecção pelo VSR em pacientes pediátricos de alto risco, como crianças prematuras, crianças portadoras de displasia broncopulmonar sintomática e em portadoras de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa com idade inferior a dois anos de idade. A posologia indicada é de 15mg/kg, administrado por via intramuscular, uma vez ao mês durante os cinco meses de maior circulação do vírus. A primeira dose é administrada antes do período de sazonalidade do VSR e as subsequentes mensalmente, durante o período. Desse modo, a recomendação é de cinco doses para proteger o paciente durante toda a sazonalidade que varia em cada região do Brasil (MOTTA et al., 2011).

A Associação Médica Brasileira elaborou a seguinte recomendação para o uso do palivizumabe (MOTTA et al., 2011):

Quadro 2 – Recomendações da Associação Médica Brasileira para o uso do palivizumabe no Brasil

População	**Recomendação**
IG ≤ 28 semanas	Com idade gestacional (IG) menor que 28 semanas e 6 dias, sem doença pulmonar crônica, estando com menos de 12 meses de idade no início do período de sazonalidade do VRS.
IG ≤ 32 semanas	Com idade gestacional entre 29 semanas a 31 semanas e 6 dias, sem doença pulmonar crônica, estando com menos de 6 meses de idade no início da sazonalidade .
Broncodisplásicos	Portadoras de doença pulmonar crônica que necessitam de tratamento (oxigênio inalatório, diuréticos, broncodilatador, corticosteróide inalatório) nos 6 meses anteriores ao início do período de sazonalidade.
Cardiopatas	Portadoras de doença cardíaca crônica menores de 2 anos de idade que necessitam de tratamento para insuficiência cardíaca ou tenham hipertensão pulmonar moderada-grave ou com doença cardíaca cianótica

Fonte: Adaptado de Associação Médica Brasileira (2011).

Além da Associação Médica Brasileira, organizações profissionais em outros países também descreveram diferentes recomendações para o uso do palivizumabe. Esses documentos comparados estão a seguir resumidos.

Quadro 3- Comparação das recomendações de uso do palivizumabe por país

	DBP	≤28 sms		29-32 sms	33-35 sms	Cardiopatas
	≤ 2 anos	≤ 12 meses	≤ 6meses	≤ 6 meses	+ fator de risco	
EUA	+	+		+	+	+
Reino Unido	+					+
Canadá	+		+	+	+	+
Espanha	+		+	+	+	+
Nova Zelândia	+	+		+ *		

Fonte: Geskey (2007); * Se peso ao nascer for ≤ 1kg. sms= semanas.

2 QUESTÃO ECONÔMICA

A Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), pertencente à estrutura organizacional do Ministério da Saúde, recomendou, em relatório publicado em julho de 2012, a incorporação do palivizumabe para uso em prematuros com IG ≤ 28 semanas e em crianças de até dois anos portadoras de doença pulmonar crônica e doença cardíaca congênita. Entretanto, houve a ressalva de que a indicação estaria vinculada a uma diminuição significativa do preço do medicamento se comparado àquele hoje praticado (BRASIL, 2012a).

Em 30 de novembro de 2012, foi publicada a Portaria nº 53 do Ministério da Saúde, que incorporou o palivizumabe ao SUS, recomendando seu uso em crianças prematuras nascidas com idade gestacional ≤ 32 semanas e em pacientes de até dois anos de idade portadores de doença pulmonar crônica e doença cardíaca congênita. O documento recomenda, ainda, a elaboração de protocolo de utilização pelo Ministério da Saúde, juntamente com a redução significativa do preço do medicamento (BRASIL, 2012b).

No contexto dos sistemas de saúde ao redor do mundo a partir dos anos 1970, observa-se crescente preocupação relacionada aos gastos e à sustentabilidade dos referidos sistemas, principalmente os ditos universais, como os do Brasil, Inglaterra, Canadá e Austrália. Esse cenário se construiu em consequência do aumento do custo das intervenções médicas, o que levou ao crescimento em importância da interseção saúde e economia.

Ademais, o forte movimento de judicialização da saúde vem representando um peso significativo aos cofres públicos, particularmente no Brasil. Nessa perspectiva, o palivizumabe tem sido objeto de diversos processos judiciais. Pesquisa realizada no Estado de São Paulo em 2006 mostrou que o palivizumabe foi um dos medicamentos que geraram grande número de processos judiciais, ocupando a oitava posição entre os produtos mais demandados (CHIEFFI; BARATA, 2010). O estado, nesse mesmo ano, gastou cerca de 65 milhões de reais para atender a todos os processos, abrangendo 3.600 pacientes.

Ainda em 2006, o Programa de Medicamentos de Dispensação Excepcional do Ministério da Saúde liberou 838 milhões de reais para atender a 380 mil pessoas. Os gastos por paciente do programa somam 2,2 mil reais, enquanto o gasto por demandante judicial no Estado de São Paulo foi de 18 mil reais (CHIEFFI; BARATA, 2010).

Já com o tratamento de doenças respiratórias no Brasil, gastaram-se 860 milhões de reais em 2006, e na prevenção dessas patologias causadas pelo VSR em crianças menores de cinco anos, os gastos somaram 560 milhões de reais (ANVISA, 2011).

2.1 PANORAMA ECONÔMICO INTERNACIONAL DO PALIVIZUMABE

Os desafios interpostos aos sistemas de saúde, sobretudo os universais, envolvem necessidades como a expansão da oferta e da cobertura de serviços, a incorporação de tecnologias e a adoção de mecanismos de monitoramento e avaliação da qualidade da assistência. Os recursos financeiros aplicáveis ao setor saúde são escassos, e não ocorreram aumentos significativos na alocação destes na atenção à saúde, embora tenham crescido de forma exponencial a demanda e as necessidades por serviços na área nos últimos anos. Sendo assim, na maioria das vezes, o emprego de recursos numa nova tecnologia a ser incorporada no sistema envolve um custo oportunidade, que pode significar restrição de recursos em outras áreas ou até mesmo dentro de outros setores no próprio campo da saúde (BRASIL, 2009).

Desse modo, torna-se fundamental estabelecer se o benefício ao incorporar uma tecnologia está numa proporção razoável com o custo que esta adiciona ao sistema. As avaliações econômicas em saúde são uma ferramenta importante para fazer uma avaliação dos custos e benefícios das ações em saúde, buscando assim assegurar que haja alocação eficiente de recursos através da implementação efetiva das intervenções (BRASIL, 2009).

Em consoância com esses preceitos, vários estudos de avaliação econômica foram realizados em inúmeros países, com o objeitivo de avaliar o custo-efetividade do palivizumabe. Diversas análises foram feitas, e as razões de custo-efetividade incremental foram analisadas em diversos limiares de aceitabilidade (CHIRICO et al., 2009; NUIJTEN;

WITTENBERG, 2010b; NEOVIUS et al., 2011; SALINAS-ESCUDERO et al., 2012; RAVASIO et al., 2013)

O quadro a seguir resume diferentes variações dessa razão de custo-efetvidade com as respectivas populações de análise. A faixa de variação do ICER (razão de custo-efetividade incremental) nos estudos ocorre devido a diferentes cenários assumidos, levando em consideração ou não a questão das sequelas deixadas pela infecção.

Quadro 4- Resumo da variação dos ICER entre estudos que avaliaram o custo-efetividade do palivizumabe

	Variações de custo/QALY incr.	**Populações analisadas**
Itália - Chirico (2009)	R$ 6.610,98 - R$ 36.148,31	< 33 semanas e 33-35 semanas
Espanha - Nujiten (2010)	R$ 25.743,00 – R$ 102.354,50	< 33 semanas
México - Salinas-Escudero (2012)	R$ 8.442,54 – R$ 38.630,00	<29 semanas e 29-32 semanas

Fonte: (CHIRICO et al., 2009; NUIJTEN; WITTENBERG, 2010b; SALINAS-ESCUDERO et al., 2012)

No Brasil, o custo por tratamento com o palivizumabe para o SUS está em torno de R$ 16.500,00. Esse valor é 106,33% maior que o custo do tratamento no Reino Unido (R$ 7.966,66) (ANVISA, 2011), país onde foram realizadas avaliações econômicas e se observou que o medicamento não é custo-efetivo paras as indicações contidas na bula (ANVISA, 2011; BRASIL, 2012a).

3 JUSTIFICATIVA

O palivizumabe foi incorporado ao conjunto dos medicamentos dispensados pelo SUS aos usuários do sistema no ano de 2012. Com o objetivo de atender às recomendações presentes na Portaria nº 53 do Ministério da Saúde e no relatório da CONITEC, de julho de 2012, faz-se necessário avaliar a dimensão econômica da incorporação desse medicamento, a fim de orientar um protocolo de utilização nacional e propor um preço no qual ele seria custo-efetivo para o sistema de saúde.

Os resultados de avaliações econômicas realizadas em outros países não são generalizáveis para o Brasil, seja por fatores demográficos, epidemiológicos, associados ao sistema de saúde ou relacionados à análise de custos. Desse modo, considerando a alta prevalência do VSR entre as crianças de até dois anos de idade e as altas taxas de internação entre crianças de alto risco, torna-se indispensável uma avaliação do ponto de vista econômico da incorporação de tecnologias, utilizando parâmetros e características locais, visando obter resultados mais fidedignos à realidade brasileira (BRASIL, 2009).

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo tem como objetivo principal realizar uma análise de custo-efetividade da utilização do palivizumabe em diferentes combinações de grupos de risco, tendo como base aqueles recomendados pela CONITEC e pelo SUS.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1- Estimar a eficácia e a efetividade do palivizumabe na prevenção de internações hospitalares causadas pelo VSR através de uma revisão da literatura.

2- Estimar os custos de internação no SUS envolvidos no tratamento das infecções respiratórias causadas pelo vírus sincicial respiratório.

3- Desenvolver um modelo matemático, a fim de simular a história natural da doença e realizar uma análise de custo-efetividade das tecnologias envolvidas.

4- Sugerir um preço no qual a tecnologia seja custo-efetiva e esteja dentro dos limiares de aceitabilidade para incorporação de tecnologia no SUS.

5 METODOLOGIA

5.1 REVISÃO DA LITERATURA

Foi realizada revisão da literatura que buscou a melhor evidência de dados de eficácia e efetividade que possam alimentar os modelos econômicos. A busca foi realizada sem limite de período nas bases: MEDLINE Via PubMed (setembro de 2012), The Cochrane Library via Biblioteca Virtual em Saúde BVS, LILACS, além de teses de doutorado e dissertações de mestrado de interesse que foram buscadas no Banco de Teses e Dissertações Capes (textos completos). As estratégias de busca estão dispostas abaixo.

Quadro 5 – Estratégias de busca na literatura contendo dados de eficácia e efetividade

Bases	Descritores
MEDLINE Via PubMed	[Respiratory Syncytial Viruses" or "Respiratory Syncytial Virus" or "Syncytial Virus, Respiratory" or "Syncytial Viruses, Respiratory" or "Virus, Respiratory Syncytial" or "Viruses, Respiratory Syncytial" or "Respiratory Syncytial Virus, Human" or "Human respiratory syncytial virus"] AND ["palivizumab [Supplementary Concept]" or "MEDI 493" or "monoclonal antibody MEDI-493" or "MEDI-493" or "Synagis" or "MedImmune brand of palivizumab" or "Abbott brand of palivizumab"]
The Cochrane Library via BVS	Palivizumab AND RSV OR "respiratory syncytial virus"
LILACS	Palivizumab AND RSV OR "respiratory syncytial virus"
Portal de Teses e Dissertações da Capes	Vírus sincicial respiratório OR VSR AND Palivizumabe

Fonte: Elaboração própria

Com o objetivo de encontrar avaliações econômicas feitas com o palivizumabe, outra revisão da literatura foi realizada para analisar qual a estrutura da árvore de decisão que melhor se aplicaria à história natural da doença em questão, construindo-se um modelo o mais fidedigno possível da realidade.

Outro objetivo desta revisão é coletar estudos de avaliação econômica baseados em coortes, e que possuíssem dados provindos desta, para alimentar o modelo e realizar uma análise comparativa entre os resultados encontrados no âmbito internacional e no Brasil. As bases eletrônicas utilizadas nesta busca são Registro Cochrane *The Cochrane Library* - Resumos do INAHTA e de outras agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e *Centers for Review and Dissemination* (CRD/NHS *Database*), sem limite de período. As estratégias de busca para a seleção dos artigos estão dispostas no quadro a seguir.

Quadro 6 – Estratégias de busca na literatura de avaliações econômicas com o palivizumabe

Bases	Descritores
Centers for Review and Dissemination (CRD/NHS *Database*)	Cost AND "Respiratory syncytial virus”
The Cochrane Library via BVS	Palivizumab AND RSV OR “respiratory syncytial virus”

Fonte: Elaboração própria.

5.2 ESTUDOS DE EFICÁCIA E EFETIVIDADE

Foram priorizados desenhos de estudos na seguinte ordem:

- revisões sistemáticas com meta-análise que sintetizem os dados encontrados nos diversos estudos,

- ensaios clínicos randomizados duplo-cego de caráter multicêntrico que comparem a utilização do palivizumabe com o placebo ou com a não utilização da profilaxia; e

- estudos de coorte que analisam os efeitos do medicamento já em uso na população.

De acordo com a Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, os resultados de revisões sistemáticas recebem o maior grau de recomendação (nível A), tendo o maior nível de evidência disponível na literatura, seguido dos ensaios clínicos e estudos de coorte, como mostra o quadro abaixo.

Quadro 7- Níveis de evidência científica por tipo de estudo segundo o Oxford Centre for Evidence-Based Medicine

Níveis de Evidência Científica por Tipo de Estudo*		
Grau de Recomendação	Nível de Evidência	Tratamento/Prevenção
A	1a	Revisão sistemática (com homogeneidade) de ensaios clínicos controlados e randomizados
	1b	Ensaio clínico controlado e randomizado com intervalo de confiança estreito
	1c	Resultados terapêuticos do tipo "tudo ou nada"
B	2a	Revisão Sistemática (com homogeneidade) de estudos de coorte
	2b	Estudos de coorte (incluindo ensaio clínico controlado de menor qualidade)

Fonte: *Adaptado de *Oxford Centre for Evidence-based Medicine*. Última atualização: março de 2009.

Como critério de inclusão, adotou-se a escolha de estudos que apresentassem como desfecho primário as porcentagens de internações evitadas com o uso da profilaxia, além de desfechos secundários, como dias de internação, porcentagem de internações em UTI evitadas e dias de internação em UTI evitados, além dos dados de mortalidade relacionados à doença e à utilização do medicamento. Quanto ao idioma, tiveram prioridade estudos escritos em inglês, espanhol ou português.

Foram descartados estudos que não comparavam o uso do palivizumabe com o placebo ou tratamento padrão na localidade estudada, ou utilizavam o medicamento em uma via de administração diferente da intramuscular, além dos que abordavam o uso do palivizumabe numa população diferente da qual o presente estudo busca analisar.

Com relação aos estudos de avaliação econômica, além dos critérios já expostos, foram escolhidos aqueles que utilizaram como desfecho final os anos de vida ajustados por qualidade (QALY).

5.3 DADOS DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE

Os principais dados de eficácia/efetividade do medicamento a serem utilizados no modelo foram coletados, principalmente, da revisão sistemática publicada por Checchia em 2011, e dos ensaios clínicos realizados com o medicamento. Essas duas fontes de dados possuem maior força de evidência, por isso foram utilizadas para compor as probabilidades de transição do modelo. Estudos de coorte complementaram o modelo com dados de duração das internações apenas.

Dados de eficácia são medidas de probabilidade de um indivíduo, numa dada população, que se beneficia de uma dada tecnologia médica para solucionar um problema de saúde em condições ideais de uso. Esse tipo de medida é geralmente extraído de ensaios clínicos controlados, randomizados e duplo-cegos. Já o conceito de efetividade engloba a medida de probabilidade de um indivíduo numa dada população se beneficiar de uma dada tecnologia médica para tratar um problema de saúde nas condições reais de utilização.

Avaliações econômicas devem ser realizadas idealmente, incorporando dados de efetividade, mas geralmente esses não estão disponíveis. Assim, a maior parte dos estudos desse tipo estima a efetividade através dos dados de eficácia obtidos em ensaios clínicos (DRUMMOND, 2005). Contrói-se assim uma aproximação capaz de fornecer uma noção da efetividade potencial das intervenções avaliadas.

5.4 MEDIDA E VALORAÇÃO DOS RECURSOS

Para o levantamento dos custos envolvidos nas internações, foi acessada a base de dados do Sistema Único de Saúde – DATASUS. Foi realizado o levantamento de todas as Autorizações de Internação Hospitalar (AIHs) reduzidas em todo território nacional do ano de 2012. Como cada AIH é referente a um diagnóstico com um respectivo código da Classificação Internacional de Doenças (CID), foram selecionadas as AIHs referentes aos diagnósticos de interesse, que são: J210 para bronquiolite aguda devida a vírus sincicial respiratório; J205 para bronquite aguda devida a vírus sincicial respiratório; e J121 para pneumonia devida a vírus sincicial respiratório. Uma segunda seleção foi realizada com pacientes menores de dois anos de idade. Obteu-se um grupo de pacientes cujo diagnóstico principal era J210 ou J121 ou J205 e que tinham menos de dois anos de idade no momento da internação. O corte de idade foi determinado fundamentalmente pela população de interesse deste estudo.

Foi realizada uma terceira seleção, de acordo com a duração da internação do paciente. Foram selecionadas AIHs cuja duração da internação correspondesse ao mesmo número de dias que o paciente permaneceu internado em cada grupo de risco de interesse, segundo busca realizada na literatura. Dessas internações, foram calculados a média e o desvio padrão do valor total pago nas internações em enfermaria. Esses valores serviram para alimentar o modelo na forma de distribuições do tipo Gama. Para estimar o valor das internações em UTI, foram calculados a média e o desvio-padrão do valor de todas as internações em UTI existentes no ano de 2012 para as CIDs relacionadas ao VSR dos pacientes com idade inferior a dois anos de idade. Desse modo, foi inserido no modelo não um valor determinado para o custo de cada internação, mas uma distribuição do tipo Gama representando possíveis valores que podem estimar o custo total.

Os valores de custo são obrigatoriamente não negativos e feitos a partir da soma de recursos utilizados ponderados por unidade de custo. Esses dados são geralmete representados através de uma distribuição do tipo Poisson na estatística clássica. No entanto, a distribuição Gama possui uma relação importante com a Poisson na estatítisca Bayesiana, sendo a primeira conjugada à segunda nesse tipo de estatística. Desse modo, as distribuições de parâmetros realizadas como Poisson podem com frequência ser caracterizadas como

distribuições Gama, sugerindo que esta pode ser utilizada para representar a incerteza em parâmetros de custo (BRIGGS et al., 2006).

Os custos relacionados às sequelas foram estimados a partir de resultados encontrados em estudo realizado por Santos e publicado em 2007. Esse trabalho teve como objetivo medir os custos diretos envolvidos no cuidado com o paciente asmático, identificando as despesas principais e analisando o impacto da doença para o sistema de saúde e o orçamento familiar. Foram analisados 90 pacientes, com média de idade de 45 anos e diferentes graus da doença, estando esta controlada ou não.

Os dados do DATASUS referentes às AIHs reduzidas do ano de 2012 utilizados para estimar os custos das internações pelo vírus também foram considerados para estimar os custos referentes às sequelas. Porém, para esta estimativa foram pesquisadas as AIHs referente às CIDs J45 Asma; J450 Asma predominantemente alérgica; J451 Asma não alérgica; J458 Asma mista; e J459 Asma não especificada.

O preço do palivizumabe foi obtido da ata de registros de preços de licitações públicas, a fim de colocar no modelo um valor que fosse o mais próximo da realidade do sistema de saúde. Foi pesquisado o preço do medicamento no Banco de Preços em Saúde (BPS) do Ministério da Saúde (BRASIL, 2012c), e no portal Comprasnet para o ano de 2012, referente à compra do medicamento pelos diversos estados da federação.

5.5 POPULAÇÃO SOB INVESTIGAÇÃO

Em virtude tanto da recomendação de incorporação da CONITEC, quanto da Portaria que incorpora o palivizumabe em novembro de 2012, este estudo elenca quatro grupos de riscos para realizar a análise de custo-efetividade:

- crianças prematuras com IG $\leq$ 28 semanas menores de um ano de idade infectadas pelo VSR;

- crianças prematuras com IG $\leq$ 32 semanas menores de um ano de idade infectadas pelo VSR;

- crianças portadoras de cardiopatia congênita menores de dois anos de idade infectadas pelo VSR;

- crianças portadoras de displasia broncopulmonar menores de dois anos de idade infectadas pelo VSR.

5.6 MODELO MATEMÁTICO

Baseado na revisão da literatura, foi construído um modelo matemático para auxiliar na avaliação de custo-efetividade do palivizumabe usado em diferentes grupos de risco de crianças infectadas com o VSR, baseado na história natural da infecção. Tendo em vista o persistente debate relacionado às sequelas deixadas pela infecção, este estudo propõe duas estruturas de modelo: caso-base e cenário alternativo. Ambas buscam avaliar oito possíveis decisões de utilização ou não da profilaxia, abarcando todas as combinações de grupos de risco de interesse.

Os modelos contêm um nódulo inicial de decisão, onde opta ou não pela opção da profilaxia. Há ainda mais outras sete decisões correspondentes a cada uma das combinações possíveis que utilizam o medicamento. Pode-se então optar pela utilização do palivizumabe nas seguintes sete combniações de cortes populacionais:

1 - Apenas em prematuros com IG $\leq$ 28 semanas menores de 1 ano de idade;

2 - Apenas em prematuros com IG $\leq$ 32 semanas menores de 1 ano de idade;

3 - Apenas em crianças broncodisplásicas menores de dois anos de idade;

4 - Apenas em crianças portadoras de cariopatia congênita menores de dois anos de idade;

5 - Apenas em crianças cardiopatas e nas outras broncodisplásicas menores de dois anos de idade;

6 - Apenas em prematuros com IG $\leq$ 28 semanas menores de um ano de idade, mais as crianças cardiopatas e as outras brondisplásicas menores de dois anos de idade;

7 - Utilização da profilaxia nas crianças de todos os grupos de risco apresentados.

5.6.1 Modelo do caso base

A primeira estrutura, chamada de caso-base, consiste de um modelo baseado em cadeias de Markov. Tais modelos possuem estados de transição que permitem simular a evolução de doenças crônicas e suas consequências ao longo dos anos. Desse modo, são recomendados quando houver necessidade de avaliar doenças crônicas no longo prazo (BRASIL, 2009). Os estados de transição que compõem o modelo são: não internado; internado em enfermaria; internado em UTI; alta hospitalar, com sequela, sem sequela e morte. No primeiro ano, o paciente tem a possibilidade de internar, ir para a UTI, ter subsequente alta hospitalar, continuar não internado ou morrer. A partir do segundo ano, o paciente pode desenvolver sequelas, permanecer sem sequelas ou morrer.

5.6.2 Modelo do cenário alternativo

O segundo modelo proposto visa reproduzir a história natural da doença sem considerar qualquer sequela deixada pela infecção do VSR. Para tal, foi assumido que a doença possui caráter exclusivamente agudo, onde os desfechos possíveis não são considerados após alta hospitalar, sendo similares aos apresentados no primeiro ano do caso-base. Modelos estruturados no formato de árvore de decisão são recomendados diante da exigência de representar a história natural de uma doença de caráter agudo (BRASIL, 2009).

5.6.3 Estruturas dos modelos

Para a contrução de ambos os modelos, foi utilizado o *software* TreeAge® Software Inc., Williamstown, Mass, versão 2011. As figuras a seguir ilustram as estruturas dos

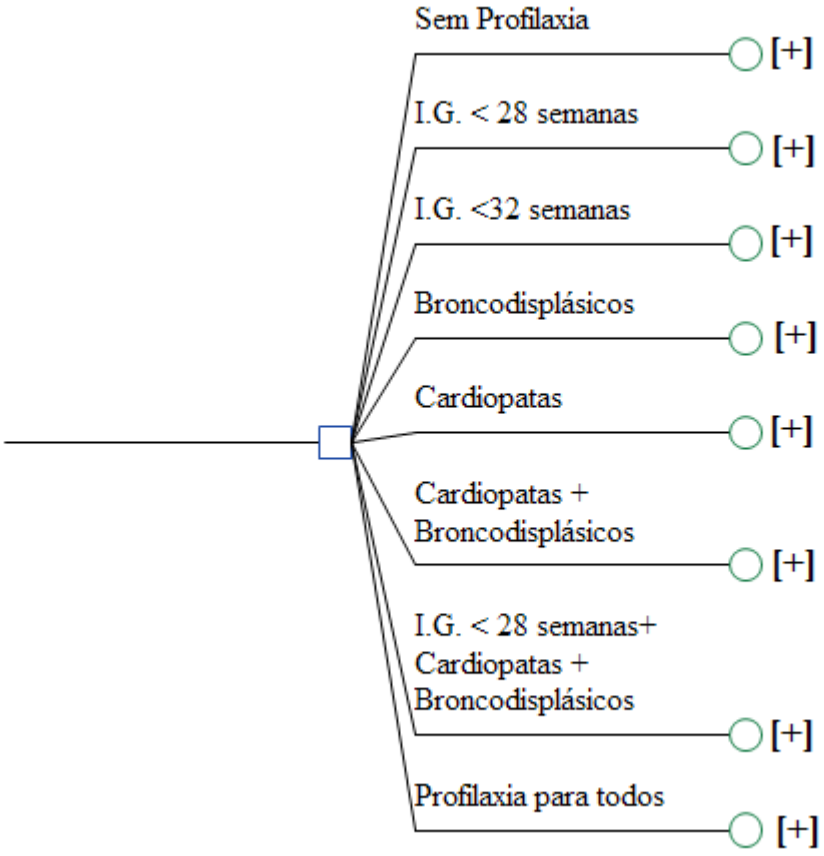
modelos do caso-base e do cenário alternativo, bem como a estrutura que precede ambas, representando as decisões possíveis a serem tomadas nos modelos. A figura 3 mostra a árvore de decisão que é utilizada no modelo do cenário alternativo.

A título de exemplo, a figura 2 mostra os oito nódulos de decisão iniciais possíveis para ambos os modelos. O primeiro opta pela não utilização da profilaxia e os sete seguintes são decisões acerca da utilização do medicamento em diferentes combinações de grupos populacionais de risco.

Já a figura 3 mostra os ramos da árvore após a decisão, expressando a história natural da doença no cenário alternativo com seus nódulos de chance respresentando os diferentes estados de saúde dos indivíduos. A estrutura mostrada é reproduzida em cada um dos oito braços da árvore após o nódulo de decisão inicial.

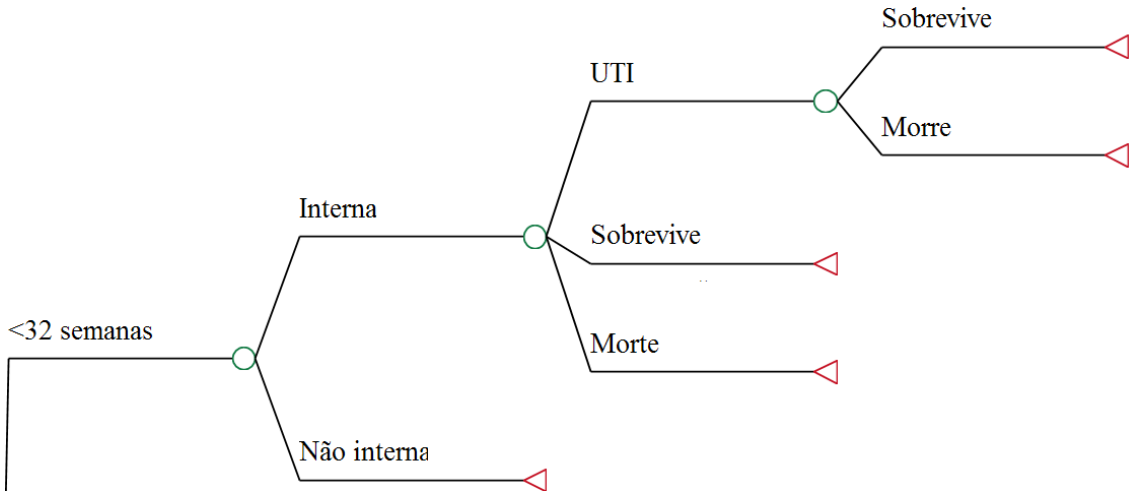
A figura 4 mostra uma representação esquemática dos estados de saúde do modelo no caso-base.

Figura 2 – Estrutura exemplo das decisões contidas na árvore de decisão e no modelo de Markov



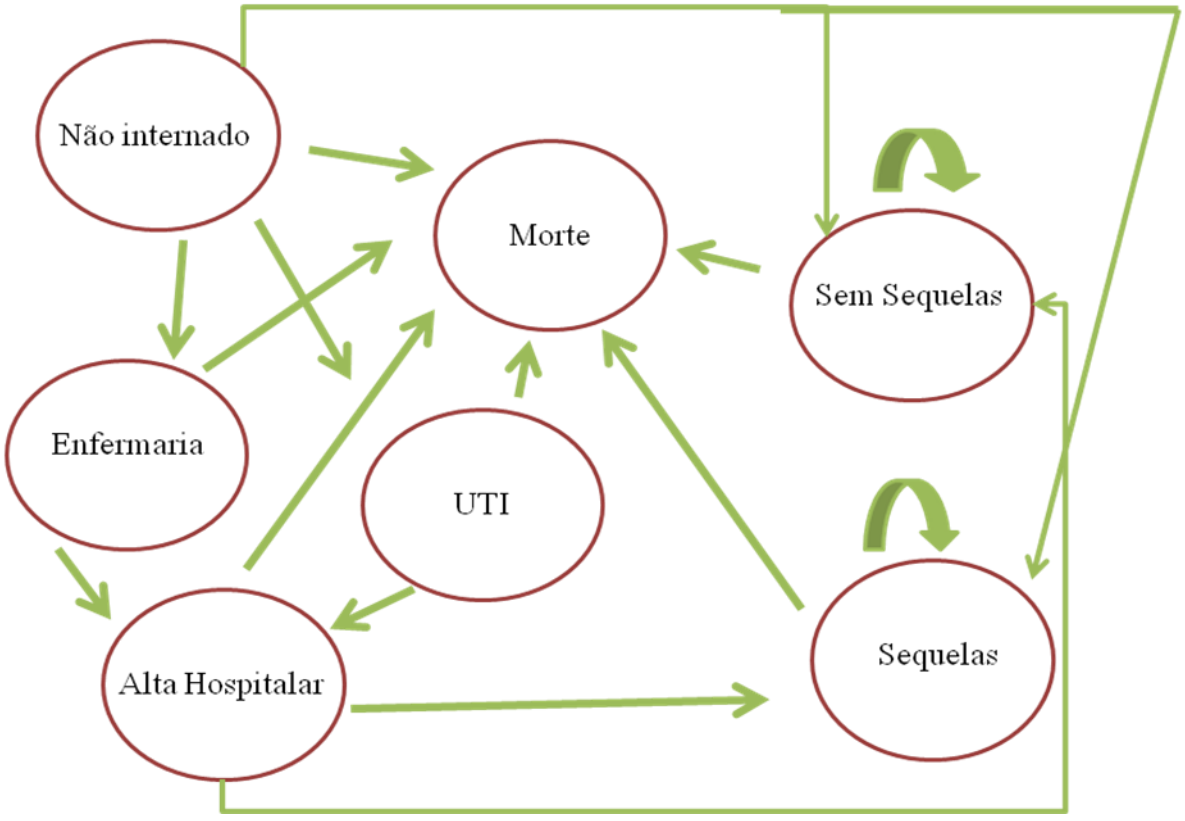
Fonte: Elaboração própria

Figura 3 – Estrutura da árvore de decisão correspondente à história natural da doença no cenário alternativo



Fonte: Elaboração própria

Figura 4 - Representação esquemática das cadeias de Markov do modelo caso-base



Fonte: Elaboração própria

5.6.4 Pressupostos do modelo

- Todo paciente que entra no modelo foi infectado com o vírus sincicial respiratório.

- Crianças infectadas porém não internadas terão utilidade de 0,95 (GREENOUGH et al., 2004).

- A existência de sequelas será considerada apenas até o início da fase adulta. Desse modo, o modelo simulará apenas 18 anos da vida dos pacientes, já que após esse período não haveria diferença na utilidade entre os pacientes dos diferentes grupos de risco.

- Os dados de mortalidade envolvidos nas árvores de decisão dos modelos não se referem somente às causas relativas ao VSR, e sim à mortalidade por todas as causas. Estes dados foram extraídos do estudo de Checchia (2011).

- Não importa de qual grupo de risco provenha o paciente, a probabilidade de desenvolver asma é a mesma entre eles. Este valor foi extraído da literatura internacional (SIMOES et al., 2007a; CHIRICO et al., 2009; SZABO et al., 2013; RAVASIO et al., 2013). Além disso, todos os pacientes que desenvolveram sequelas permanecem o mesmo tempo (18 anos) nesse estado.

- O paciente possui a mesma probabilidade de desenvolver sequelas tendo saído da UTI ou da enfermaria. Além disso, existe a possibilidade de desenvolver asma sem necessariamente ter sido internado em leito hospitalar. Neste caso, esses pacientes têm probabilidade diferenciada de desenvolver asma.

- A dose de palivizumabe considerada no modelo foi de um frasco de 100 mg por mês por paciente.

5.7 ESTRATÉGIAS DE INTERVENÇÃO COMPARADA

O palivizumabe é vendido em frasco-ampola de 100 mg em dose única na forma de pó liofilizado estéril, juntamente com um frasco ampola de 1,0 ml de água para injetáveis que acompanha o produto. A forma de administração é a via intramuscular (ANVISA, 2011).

Realizou-se consulta a profissionais de saúde que trabalharam em Unidade de Pronto-Atendimento onde eram realizadas as aplicações do medicamento nas crianças cadastradas. Os enfermeiros que realizaram as aplicações nos cinco meses programados foram consultados e indagados sobre a utilização de recursos para exercer tal atividade, bem como a quantidade média de medicamentos utilizada em cada aplicação, já que a dose é dada em função do peso do paciente (15 mg/kg). Desse modo, nos braços da árvore de decisão correspondentes ao uso do palivizumabe, foi considerada a utilização de um frasco de 100 mg por aplicação. Como a posologia do medicamento é de uma aplicação mensal durante cinco meses, cada paciente que utilizou o palivizumabe consumiu cinco frascos do medicamento.

Essa estratégia terapêutica também foi utilizada nos estudos de eficácia realizados com o palivizumabe (IMPACT, 1999; FELTES et al., 2003). Assim, o modelo simula a utilização do medicamento em consonância com o ensaio clínico que comprova a eficácia e segurança do produto.

A outra estratégia terapêutica possível do modelo é a não aplicação da profilaxia. Nesse braço da árvore de decisão, os custos relacionados ao medicamento não serão incluídos; apenas serão considerados custos relacionados às internações e seus possíveis desfechos.

5.8 PERSPECTIVAS DE ANÁLISE

O estudo adotou como perspectiva de análise o SUS. Por isso, foram considerados apenas custos diretos médicos, levando em conta apenas o SUS como fonte pagadora. Foram utilizados como fonte de informação valores de AIHs pagas e estudos de custo realizados no nível nacional (SANTOS et al., 2007).

5.9 HORIZONTE TEMPORAL

No modelo do caso base, a coorte hipotética foi acompanhada por 18 anos. No cenário alternativo, o horizonte temporal foi de apenas um ano, já que este considera a doença de caráter agudo.

5.10 TAXA DE DESCONTO

As medidas de custo e efetividade no modelo do caso-base foram devidamente descontadas a uma taxa anual no valor de 5%. Por considerar sequelas, e esta ser uma condição crônica que incorre a longo prazo, as "Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde" (BRASIL, 2009) recomendam que tanto os custos quanto os benefícios sejam descontados nesse valor.

5.11 DESFECHO

A unidade utilizada no modelo para sintetizar a efetividade clínica do palivizumabe contra a infecção pelo VSR foi "anos de vida ajustados por qualidade" (QALY). Para o modelo do caso-base, o cálculo da medida foi realizado com base na probabilidade de sobrevida dos estados de saúde do modelo de Markov, multiplicada pelos escores de utilidade dos estados correspondentes e derivados da literatura internacional (CHIOU et al., 2005). Para o cálculo da medida no cenário alternativo, foram utilizados dados de utilidade correspondentes a pacientes que ficaram internados e os que não passaram pelo procedimento (GREENOUGH et al., 2004), multiplicados por um, considerando que as consequências da internação duram apenas aquele ano nesse cenário.

A vantagem de utilizar QALY como medida de desfecho final é que ela permite que intervenções aplicadas em diferentes áreas e doenças sejam comparáveis, o que não seria

possível ao realizar uma análise de custo-efetividade com desfechos intermediários como internações evitadas, por exemplo (PRIETO; SACRISTÁN, 2003).

5.12 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Uma análise de sensibilidade probabilística foi realizada tanto para o caso-base quanto para o cenário alternativo. Foi realizada uma simulação de Monte Carlo, com dez mil simulações, onde os intervalos tanto de custo quanto de efetividade foram estimados para o caso base. Tais estimativas foram realizadas através do método de percentil que envolve em estimar os percentis $\alpha/2$ e $(1- \alpha/2)$ do vetor de simulação como o $(1- \alpha)*100\%$ de intervalo da incerteza para o resultado de interesse, onde nesse caso, o α foi de 0,05 a fim de expressar o intervalo da incerteza de 95% (BRIGGS et al., 2006). Curvas de aceitabilidade foram contruídas a fim de avaliar as probabilidades de o medicamento ser custo-efetivo diante do limiar de aceitabilidade proposto.

Foi construído um limiar de preço que buscou avaliar, em ambos os cenários de análise, qual seria o preço do medicamento que o tornaria custo-efetivo diante das estratégias de utilização propostas.

Foi realizada também uma análise de sensibilidade determinística univariada para o caso-base, cujo objetivo foi verificar se alterações nos valores das variáveis do modelo seriam capazes de alterar as conclusões atingidas pelo mesmo. Para tal, foi construído um diagrama de Tornado, a fim de averiguar quais variáveis possuem maior impacto na robustez do modelo, e que se alteradas poderiam vir a modificar os resultados finais.

Esse diagrama é um conjunto de análises de sensibilidade univariadas dispostas num gráfico. As variáveis escolhidas foram alteradas segundo faixas de possibilidades de valores encontradas na literatura e, quando estas fossem inexistentes, alteravam-se os valores em 10% a mais ou menos do valor inserido no modelo (CHIRICO et al., 2009). As alterações têm por objetivo verificar possíveis modificações nas respostas finais do modelo.

6 RESULTADOS

6.1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A busca nas bases bibliográficas com os descritores apresentados encontrou 553 publicações diferentes. Dentre elas, três eram ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e multicêntricos (SUBRAMANIAN et al., 1998; IMPACT, 1999; FELTES et al., 2003) e duas revisões sistemáticas com meta-análise. Esses desenhos de estudos foram priorizados para a extração de dados que compuseram o modelo.

Morris, em 2009, realizou uma revisão sistemática com meta-análise, buscando comparar o impacto do palivizumabe e da imunoglobulina RSV-IGIV na prevenção de doença respiratória grave sucedida de internação. O estudo utilizou apenas os ensaios clínicos encontrados na revisão. Porém, o artigo não separa a análise de eficácia da profilaxia nas diferentes populações trabalhadas nos ensaios clínicos (prematuros, broncodisplásicos e cardiopatas), o que inviabiliza a utilização dos dados no modelo matemático.

A outra revisão sistemática encontrada foi publicada por Checchia em 2011. Além de ser mais atual e utilizar mais estudos de eficácia e efetividade, separa os resultados encontrados em diferentes faixas populacionais. Por essa razão, esse estudo foi a principal fonte de dados e probabilidades que alimentaram o modelo.

Outros estudos de coorte também foram encontrados e selecionados de acordo com a disponibilidade de dados que pudessem alimentar o modelo matemático. Estudos como Vogel (2002), Grimaldi (2004) e Henckel (2004) foram fundamentais na elaboração de estimativas de probabilidade de internação em UTI e na elaboração de custos de internação de alguns grupos populacionais. No entanto, a revisão sistemática realizada por Checchia em 2011 foi o estudo que forneceu a maioria dos dados. Esse trabalho se apresenta descrito em detalhes no Apêndice A, e seus resultados estão dispostos no Anexo A.

A revisão bibliográfica de estudos econômicos encontrou diversos trabalhos realizados com o palivizumabe. Suas descrições metodológicas foram fundamentais para embasar e direcionar essa pesquisa. Foi avaliado o uso do medicamento em diversos grupos de risco dentro da faixa de utilização que propõem a bula do palivizumabe, sendo que a prematuridade foi o fator de risco mais estudado, tendo sido explorada em diferentes faixas de idade gestacional. Na maior parte dos estudos, a árvore de decisão foi a estrutura escolhida para realização do modelo econômico, embora alguns estudos que consideraram a existência de sequelas optaram por utilizar cadeias de Markov (ELHASSAN et al., 2006; NEOVIUS et al., 2011). Outros estudos, além de fazer a análise do caso-base, propuseram cenários alternativos de análise considerando que a internação por conta da infecção pelo VSR não acarreta sequelas, como asma e chiado recorrente, e tampouco afeta as taxas de mortalidade causadas pela infecção.

A leitura dessas publicações e de suas descrições metodológicas foi fundamental para embasar e direcionar este estudo, seja no sentido de escolher que estrutura adotar na construção do modelo, seja para decidir que pressupostos seriam assumidos e qual seu peso no resultado final. Os principais estudos encontrados, seus objetivos, metodologias e resultados mais relevantes encontram-se descritos no Apêndice B.

6.2 UTILIDADE

Na literatura consultada, apenas um estudo mediu a utilidade dos pacientes relacionada à internação por VSR (GREENOUGH et al., 2004). Para realizar essa medida, o estudo considerou crianças prematuras nascidas com idade gestacional $\leq$ 32 semanas que foram internadas por complicações respiratórias devido à infecção por VSR até completarem dois anos de idade. Outro grupo com as mesmas características foi selecionado, porém sem possuir histórico de internação pelo vírus. Foram revisadas todas as admissões hospitalares e consultas médicas dos dois aos quatro anos de idade desses pacientes.

A utilidade foi medida utilizando o Índice de Utilidade em Saúde (*Health Utility Index* - HUI), aplicando um questionário aos pais dos pacientes quando esses completassem cinco anos de idade. Foi pedido que respondessem a 15 questões correspondentes ao estado de

saúde da criança nas quatro semanas anteriores. Assim, chegou-se à medida de utilidade para crianças que foram hospitalizadas ou não por VSR, mas medidas de utilidade dos pacientes cardiopatas não foram medidas. Então, do mesmo modo que fez Wang em 2008, os valores de utilidade para os pacientes prematuros foram extrapolados para os pacientes portadores de cardiopatia congênita. O autor inseriu no modelo que construiu os valores de utilidade na forma de distribuições Beta baseados no estudo de Greenough. Esses valores também foram utilizados na presente pesquisa.

A fim de atribuir uma medida de utilidade para os pacientes com asma no modelo, foi encontrado também apenas um estudo tratando do tema. Chiou publicou estudo em 2005 que tinha como objetivo desenvolver uma medida multiatributo e específica para pacientes pediátricos com asma. Ele utilizou os métodos de Escala Visual Analógica (VAS) e de Aposta Padronizada (SG) para chegar a tal medida. Foram avaliadas 72 crianças asmáticas com idade entre sete e 12 anos de idade. Para dias com sintomas suaves de asma ou dias sem sintomas (que representavam a maioria dos dias), a pontuação de utilidade pelo método VAS e SG foi de 0,55 e 0,79, respectivamente. A pontuação de utilidade média entre todos os pacientes foi de 0,68 e 0,81 para ambos os métodos, respectivamente. Os parâmetros utilizados na construção da árvore de decisão estão expostos a seguir.

Quadro 8 – Probabilidades, medidas de utilidade e custo total dos estados de transição utilizados no modelo do caso base e no cenário alternativo.

Parâmetros	Valores	Fonte	Variação dos Parâmetros
Probabilidade de hospitalização sem profilaxia			
IG ≤32 semanas	0,1055	(Checchia 2011)	0,038 - 0,1327
DBP	0,1497	(Checchia 2011)	0,0682 - 0,278
Cardiopata congênito	0,0972	(Checchia 2011) (Feltes 2003)	0,096228 - 0,10692
Probabilidade de hospitalização com profilaxia			
IG ≤28 semanas	0,054	(Pedraz 2003)	0,015 - 0,06
IG ≤32 semanas	0,0365	(Checchia 2011)	0,015 - 0,06
DBP	0,0733	(Checchia 2011)	0,02 -0,0803
Cardiopata congênito	0,0532	(Checchia 2011) (Feltes 2003)	0,0477 - 0,0583
Probabilidade de internação em UTI sem profilaxia			
IG ≤32 semanas	0,03	(IMPACT 1999)	0,01 – 0,03
DBP	0,022	(Henckel 2004)	0,01 – 0,03
Cardiopata congênito	0,037	(Feltes 2003)	0,01 – 0,04
Probabilidade de internação em UTI com profilaxia			
IG ≤28 semanas	0,013	Fernandes (2014) *	0,01 – 0,03
IG ≤32 semanas	0,013	(IMPACT 1999)	0,01 – 0,03

DBP	0,013	(Henckel 2004)	0,01 – 0,03
Cardiopata congênito	0,02	(Feltes 2003)	0,01 – 0,03
Probabilidade de desenvolver sequelas			
Internado com Profilaxia	0,17	Simoes (2007) Chirico (2009) Ravasio (2006)	0,15 – 0,25
Internado Sem profilaxia	0,17	Simoes (2007) Chirico (2009) Ravasio (2006)	0,15 – 0,25
Não internado com profilaxia	0,08	Simoes (2007) Chirico (2009) Ravasio (2006)	0,05 – 0,08
Não internado sem profilaxia	0,16	Simoes (2007) Chirico (2009) Ravasio (2006)	0,15 – 0,25
Probabilidade de Morte sem profilaxia			
IG ≤32 semanas	0,0099	(Checchia 2011)	0,0036 – 0,0161
DBP	0,0034	(Checchia 2011)	0,0038 – 0,05
Cardiopata congênito	0,0417	(Checchia 2011)	0,03 – 0,045
Probabilidade de Morte com profilaxia			
IG ≤28 semanas	0,0031	(Pedraz 2003)	0,0008 – 0,0036
IG ≤32 semanas	0,0023	(Checchia 2011)	0,0008 – 0,0036
DBP	0,0022	(Checchia 2011)	0 – 0,004
Cardiopata congênito	0,0329	(Checchia 2011)	0,0029 – 0,0037
Medida de Utilidade (Distribuição Beta)			
Paciente que interna	0,88; α = 702,1; β =95,77	Greenough (2004) Wang(2008)	Distribuição Beta
Paciente que não interna	0,95; α=976,41;β=51,39	Greenough (2004) Wang (2008)	Distribuição Beta
Paciente com asma	0,79	Chiou (2005) Neovius (2011)	0,71 – 0,87
Paciente que morre	0	Fernandes (2014)*	0
Custos de Internação Com Profilaxia (Distribuição Gama)			
IG ≤28 semanas	Média (361,77) Desvio Padrão (114,97)	DATASUS (2012) Vogel (2002)	Distribuição Gama
IG ≤32 semanas	Média (341,25) Desvio Padrão (110,89)	DATASUS(2012) IMPACT (1999)	Distribuição Gama
DBP	Média (301,96) Desvio Padrão (92,12)	DATASUS(2012) Grimaldi(2004) Vogel (2002)	Distribuição Gama
Cardiopata congênito	Média (420,29) Desvio Padrão (122,54)	DATASUS (2012) Feltes (2003)	Distribuição Gama
Custos de Internação Sem Profilaxia (Distribuição Gama)			
IG ≤32 semanas	Média (275,52) Desvio Padrão (70,36)	DATASUS (2012) IMPACT(1999)	Distribuição Gama
DBP	Média (301,96) Desvio Padrão (92,12)	DATASUS (2012) Vogel (2002)	Distribuição Gama
Cardiopata congênito	Média (544,04) Desvio Padrão (176,43)	DATASUS (2012) Feltes (2003)	Distribuição Gama
Custos de Internação em UTI (Distribuição Gama)			

Todos os Grupos	Média (3.886,81) Desvio Padrão (3534,78)	DATASUS (2012)	Distribuição Gama
Custo das sequelas por ano			
Todos os Grupos	R$ 600,00	DATASUS (2012) Santos (2007)	R$ 200,00 – R$ 800,00

*A estimativa da probabilidade de internação em UTI para pacientes com IG ≤ 28 semanas foi baseada no dado de internação em UTI de pacientes com IG ≤32 semanas já que este grupo também inclui os pacientes com IG ≤ 28 semanas.

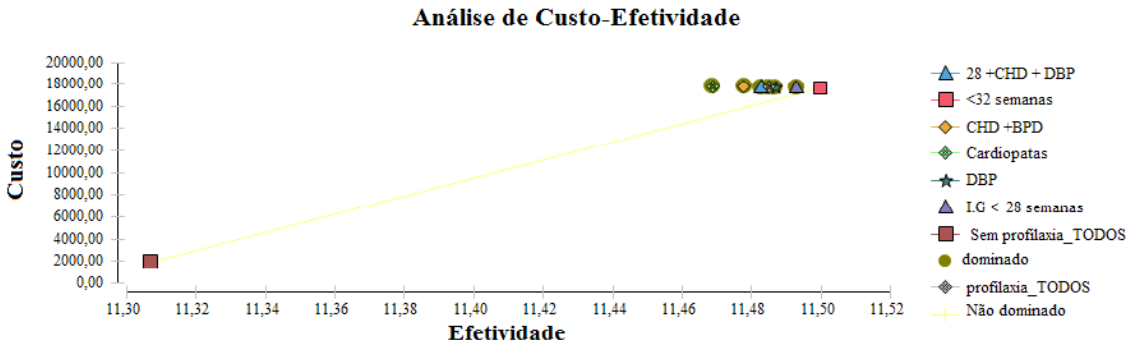
6.3 RESULTADOS DO MODELO

6.3.1 Caso-base

Os dados permitiram avaliar os resultados em saúde e os custos ocorridos na internação ou não dos pacientes em cada combinação proposta, e compará-los entre si. Na simulação do caso-base, foi considerado que as crianças infectadas pelo vírus sincicial respiratório são acometidas com sequelas após a infecção.

A estratégia que apresentou o melhor resultado relacionado à razão de custo-efetividade incremental após a estratégia de base (não profilaxia) no *ranking* foi tratar apenas as crianças prematuras nascidas com idade gestacional ≤ 32 semanas. Todas as outras combinações de população que utilizaram a profilaxia se encontram em situação de dominadas. Chegou-se a esse resultado, pois tratar apenas as crianças prematuras com IG ≤32 semanas apresentou um custo menor e um ganho em saúde maior que as demais. Como pode ser observado no gráfico abaixo, a estratégia de tratar apenas os prematuros com IG ≤ 32 semanas está posicionada mais à direita e na mesma linha das demais, mostrando que a variação de custo entre as estratégias que utilizaram a profilaxia foi muito pequena.

Figura 5 – Gráfico de custo-efetividade para o caso base



A alternativa que gerou maior ganho em QALY foi a de tratar apenas as crianças com IG ≤ 32 semanas. Porém, a diferença desta estratégia de tratamento para a combinação que obteve o menor sucesso terapêutico (não profilaxia) foi de 0,19 QALY.

Ainda no caso-base, a razão de custo-efetividade incremental da estratégia que utiliza a profilaxia nas crianças com IG ≤ 32 semanas em comparação com estratégia de base (não profilaxia) é de R$ 81.627,31/QALY. O quadro 9 demonstra os resultados em números do modelo.

Quadro 9 – Custo e efetividade das estratégias de utilização do medicamento para o caso base

Estratégia	Custo (R$)	Custo Incr. (R$)	Efet. (QALY)	Efet. Incr. (QALY)	ICER (R$ /QALY)	Situação
Sem profilaxia	1931,72	0,00	11,31	0,00	0,00	
≤32 semanas	17.660,63	15.728,91	11,50	0,19	81.627,31	
≤ 28 semanas	17.688,16	27,53	11,49	-0,01	-4.062,56	Dominado
≤ 32 semanas + CHD +DBP	17.718,26	57,62	11,49	-0,01	-4.472,26	Dominado
≤ 28 + CHD + DBP	17.737,59	76,95	11,49	-0,01	-5.266,15	Dominado
CHD	17.747,83	87,20	11,48	-0,02	-5.120,29	Dominado
CHD + DBP	17.776,36	115,72	11,48	-0,02	-5.273,21	Dominado
DBP	17.834,45	173,82	11,47	-0,03	-5.606,05	Dominado

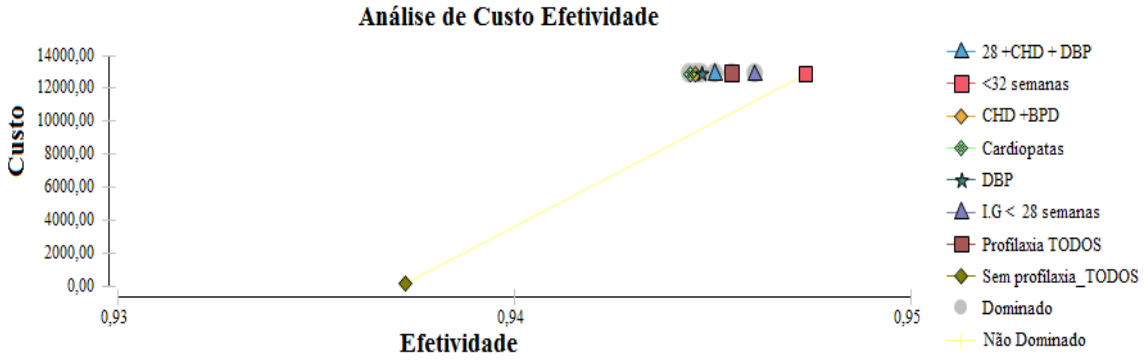
Incr. = Incrementa; Efet = Efetividade; CHD = Cardiopatas; DBP= Broncodisplásicos.

6.3.2 Cenário alternativo

Já a observação dos resultados do cenário alternativo, que desconsiderou a existência de sequelas, nos permite concluir que a profilaxia também foi mais efetiva na opção de tratar apenas as crianças com IG ≤ 32 semanas. Entretanto, a diferença em ganho de anos de vida ajustados por qualidade desta alternativa, com a combinação que obteve o pior resultado terapêutico (não profilaxia) foi de apenas 0,0081, valor bastante inferior ao caso-base, mostrando a importância da consideração das sequelas no modelo.

A estratégia de tratar apenas as crianças com IG ≤ 32 semanas continuou sendo a que apresentou melhor resultado, depois da estratégia de base, que opta pela não utilização da profilaxia. Do mesmo modo, tratar apenas os prematuros com IG ≤ 32 semanas é uma estratégia dominante perante todas as outras que optam por utilizar a profilaxia. Assim, o gráfico abaixo tem aparência muito similar ao anterior, no qual foram consideradas as sequelas. A grande diferença está na proporção de valores que compõem o eixo "x", representando a efetividade do medicamento.

Figura 6 - Gráfico de custo-efetividade



Fonte: Elaboração própria

O uso da profilaxia apenas nos prematuros com IG ≤ 32 semanas mostrou-se a estratégia mais custo-efetiva quando comparada ao uso da profilaxia nas demais combinações de grupos de risco. No entanto, quando comparada à estratégia de base (não profilaxia), a razão de custo-efetividade incremental foi de R$ 2.023.045,72/QALY, indicando que o medicamento possui custo bem elevado em relação aos benefícios que ele pode trazer medidos em QALY, caso sejam desconsideradas as sequelas. O quadro 10 demonstra os resultados em números do modelo.

Quadro 10 - Custo e efetividade das estratégias de utilização do medicamento para o cenário alternativo

Estratégia	Custo (R$)	Custo Incr. (R$)	Efet. (QALY)	Efet. Incr. (QALY)	ICER (R$ /QALY)	Situação
Sem profilaxia	169,51	0,00	0,9393	0,0000	0,00	
≤ 32 semanas	16.530,90	16361,39	0,9474	0,0081	2.023.045,72	
≤ 28 semanas	16.546,82	15,92	0,9461	-0,0013	-12.349,86	Dominado
≤ 32 semanas + CHD + DBP	16.556,00	25,10	0,9455	-0,0019	-13.492,94	Dominado
≤ 28 + CHD + DBP	16.561,16	30,26	0,9451	-0,0023	-13.221,85	Dominado
CHD	16.563,48	32,58	0,9444	-0,0029	-11.161,00	Dominado
CHD +DBP	16.568,30	37,40	0,9446	-0,0028	-13.456,92	Dominado
DBP	16.573,12	42,22	0,9447	-0,0026	-15.996,06	Dominado

Incr. = Incrementa; Efet = Efetividade; CHD = Cardiopatas; DBP= Broncodisplásicos.

Fonte: Elaboração própria

6.4 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

Tanto os dados de custo quanto os de desfecho foram incluídos no modelo no formato de distribuições, para que uma análise de sensibilidade probabilística fosse realizada. Uma simulação de Monte Carlo contendo dez mil simulações foi feita e os resultados foram descritos como a razão média de custo-efetividade (ICER) para todas as simulações.

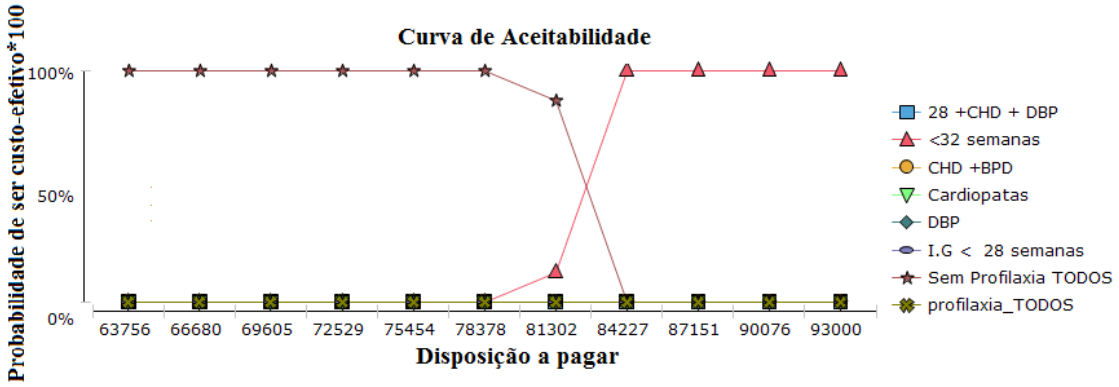
6.4.1 Caso base

Foram calculados os intervalos da incerteza de 95% tanto para o custo incremental quanto para a efetividade incremental. O resultado para o primeiro foi de R$15.665,55 a R$15.865,87. Já para a efetividade incremental, o intervalo foi de 0,1764 a 0,1799.

Foi construída uma curva de aceitabilidade para o caso-base para avaliar as estratégias de utilização diante de diferentes possíveis limiares de aceitabilidade. O resultado mostra que a probabilidade de o uso da profilaxia em crianças com IG $\leq$ 32 semanas gerar um custo por QALY inferior a esse valor é de 0%, caso seja considerado um limiar de aceitabilidade de R$ 63.756,00 para a incorporação da tecnologia. Se for considerado um limiar de R$ 81.550,00, a probabilidade sobe para 50,85%, e para 99,8% para limiares em torno de R$ 93.000,00.

Tendo em vista que o Brasil não possui um limiar formal de aceitabilidade para incorporação de tecnologias, pode-se analisar o medicamento diante da recomendação da OMS de usar como limiar o valor de três vezes o PIB *per capita* do país, para os sistemas de saúde que não possuem limite formal estabelecido (WHO, 2012). Sendo esse valor calculado em torno de R$ 63.756,00, o cenário para a incorporação dessa tecnologia seguindo essa recomendação ainda se apresenta desfavorável.

Figura 7 - Análise de sensibilidade probabilística do caso base, representada pela curva de aceitabilidade



Fonte: Elaboração própria

Desta maneira, ao considerar as sequelas no modelo, o cenário-base se mostra mais favorável à incorporação do palivizumabe que o cenário alternativo, como demonstrado acima. Todavia, o medicamento ainda não é custo-efetivo para o limiar proposto.

Para avaliar qual seria o preço do medicamento necessário para que sua utilização nos pacientes com IG ≤ 32 semanas correspondesse a um ICER dentro do valor proposto pela OMS, foi construído um limiar de preço. Observou-se que quando o preço é reduzido a um valor de R$ 2.698,96, o ICER é igual a R$ 63.756,38, valor bem próximo ao limiar proposto pela OMS, recomendado para a incorporação de tecnlogias em países em desenvolvimento. Neste modelo, o preço de negociação estimado para o palivizumabe foi de R$ 3.300,00. O quadro a seguir mostra os preços de compra do palivizumabe em diferentes localidades no Brasil ao longo dos anos.

Quadro 11 - Variação de preço de compra do palivizumabe 100mg em diferentes estados da Federação

Instituição	Esfera	UF	Preço Unitário de compra (R$)	Ano da Compra
Secretaria Estadual de Saúde RS	Estadual	RS	3.295,12	2013
Secretaria Municipal de Saúde de Itajaí	Municipal	SC	3.384,07	2013

Secretaria de Estado da Saúde do Piauí	Estadual	PI	4.083,50	2012
Secretaria de Estado de Saúde de Mato Grosso	Estadual	MT	3.335,14	2012
Secretaria Municipal de Saúde - Goiânia	Municipal	GO	3.335,14	2012
Secretaria Municipal de Saúde - Goiânia	Municipal	GO	3.236,09	2012

Fonte: Comprasnet (2012 e 2013).

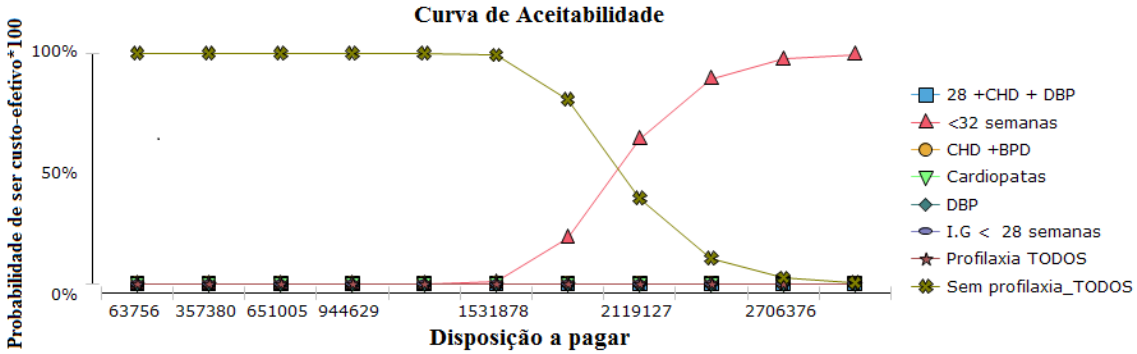
O quadro acima mostra que o valor estimado para o palivizumabe no modelo matemático encontra-se similar ao valor pago pelas Secretarias de Saúde na compra do medicamento. Porém, esta quantia é em torno de 22% superior à considerada para a incorporação da tecnologia no SUS, segundo o limiar proposto pela OMS.

6.4.2 Cenário alternativo

Outra curva de aceitabilidade foi construída para o cenário alternativo, a fim de avaliar as estratégias de utilização da profilaxia diante de diferentes possíveis limiares de aceitabilidade. Se for considerado o custo por QALY de R$ 63.756,00 como aceitável para o sistema de saúde incorporar uma tecnologia, a probabilidade de um paciente com IG $\leq$ 32 semanas, que utilizou essa profilaxia, gerar um custo por QALY inferior a esse valor é de 0%, enquanto para os pacientes que não utilizaram a profilaxia, há probabilidade de 100% na geração de tal custo.

Já para o limiar de R$ 2.028.045/QALY, a probabilidade de o paciente com IG $\leq$ 32 semanas custar menos que o valor acima é de 50,18%, sendo em torno de 99,32% quando o limiar é de R$ 3.000.000/QALY. Estes valores se apresentam bem mais desfavoráveis que o caso-base, quando comparados ao limiar proposto pela OMS, de R$ 63.756,00.

Figura 8 - Análise de sensibilidade probabilística do cenário alternativo, representada pela curva de aceitabilidade



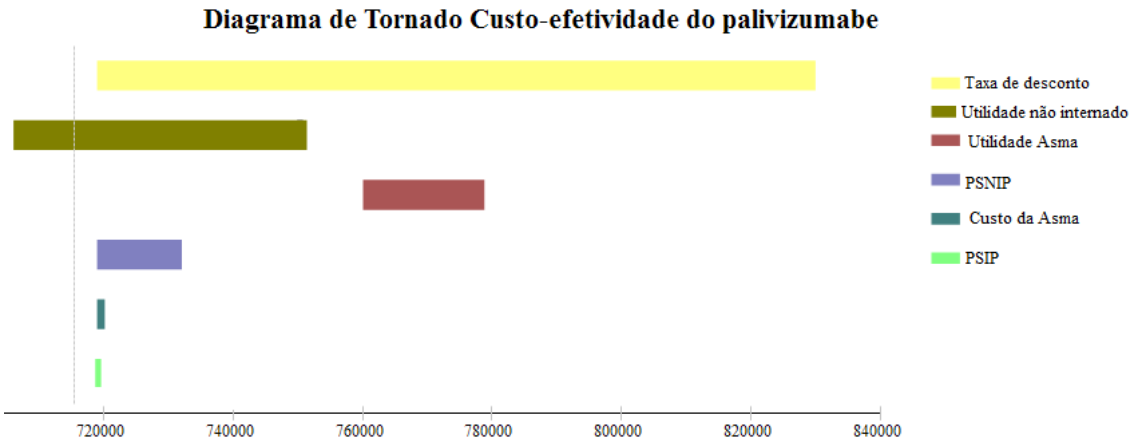
Fonte: Elaboração própria

Quanto ao limiar de preço, observou-se que quando o medicamento é reduzido a R$ 130,84 por dose, o ICER encontrado é de R$ 63.756,22/QALY. Esse valor é muito inferior ao do caso-base (R$ 2.698,96), mostrando mais uma vez o peso da consideração das sequelas na avaliação econômica da incorporação desse medicamento.

6.4.3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA

Após a análise do diagrama de Tornado (figura 9), foram escolhidas variáveis com maior possibilidade de alteração dos resultados finais no modelo para realizar análise de sensibilidade determinística univariada. As escolhidas para serem testadas foram: (1) utilidade dos não internados; (2) utilidade dos internados; (3) taxa de desconto; (4) utilidade dos portadores de sequela; (5) probabilidade de desenvolver sequelas para aqueles não internados, que não utilizaram a profilaxia (PSNIP); (6) probabilidade de desenvolver sequelas para aqueles não internados que utilizaram a profilaxia (PSIP); e (7) custo anual do pacientes com sequelas.

Figura 9 - Diagrama de Tornado da análise de custo-efetividade do palivizumabe



Fonte: Elaboração própria

Apenas as duas variáveis expostas a seguir, quando alteradas, foram capazes de modificar as respostas do modelo, tornando o ICER da estratégia de utilizar a profilaxia apenas nos pacientes com IG ≤ 32 semanas menor do que o limiar proposto pela OMS (R$ 63.756,00). O quadro 12 mostra essas alterações.

Quadro 12- Descrição dos resultados da análise de sensibilidade univariada

Cenário	ICER (R$ /QALY)	Probabilidade de ser custo-efetivo no limiar de R$ 63.756,00 (%)
Caso-Base	81.627,31	0
Probabilidade de desenvolver sequelas para crianças não internadas = 5%	63.643,00	53
Utilidade do paciente não internado = 1.0	63.152,00	96,4

Fonte: Elaboração própria

7 DISCUSSÃO

O palivizumabe foi recomendado pela CONITEC, em julho de 2012, para ser utilizado em crianças prematuras com IG ≤ 28 semanas e crianças de até dois anos de idade, portadoras de displasia broncopulmonar e cardiopatia congênita. Em novembro do mesmo ano, o Ministério da Saúde publicou uma portaria incorporando a tecnologia e ampliando seu uso aos prematuros para pacientes com IG menor ou igual a 32 semanas, mantendo o mesmo espectro populacional proposto pela CONITEC para os demais grupos de risco (BRASIL, 2012a).

Por ser alvo de um crescente número de mandados judiciais, o palivizumabe já havia sido incorporado em diversos estados do Brasil, como São Paulo (desde 2007), Santa Catarina (desde 2010), Minas Gerais (2010), Rio Grande do Sul (2011), Rio de Janeiro (2012) e Goiânia (desde 2010) (BRASIL, 2012a).

Assim, em maio de 2012, a Advocacia Geral da União publicou uma nota técnica (BRASIL, 2012d) com os objetivos de subsidiar a defesa da União em juízo, e tornar mais acessíveis aos operadores jurídicos em geral informações de cunho técnico e científico. O documento ressalta que os guias nacionais e internacionais recomendam o uso apenas aos subgrupos de maior risco, para os quais as evidências de efetividade são mais fortes. Porém, para as indicações contidas na bula, o palivizumabe não se mostrou custo-efetivo. Assim, este estudo encontra-se profundamente situado no contexto sócio-sanitário brasileiro.

Não foram encontradas outras avaliações econômicas em âmbito nacional realizadas com o palivizumabe, porém a literatura internacional fornece resultados que são discutidos em seguida.

Neovius publicou em 2011 um estudo que analisa o uso do palivizumabe em crianças prematuras construindo um cenário que considera sequelas e outro que as desconsidera. Os ICER encontrados utilizando uma taxa de desconto de 3% foram de R$ 42.600,20 e R$ 1.930.727,43, para o caso que considera as sequelas e as desconsidera, respectivamente. Se a taxa de desconto subir para 5%, como utiliza o presente estudo, o resultado aumenta para R$

72.298,49. Neovius considerou a perspectiva da sociedade e porventura a inclusão de custos indiretos, o que pode explicar seus valores de ICER menores do que os encontrados nesta pesquisa. Analisando a curva de aceitabilidade, o medicamento no caso-base do estudo de Neovius (considerando as sequelas) possui probabilidade de 99% de ser custo-efetivo, mas ao ignorar a asma como consequência de longo prazo da infecção, a probabilidade caiu para 0%.

Ainda corroborando esse panorama de resultados, Wang e colaboradores publicaram, em 2008, uma revisão sistemática realizada com posterior avaliação econômica de 16.128 subgrupos populacionais. O autor concluiu que, para as populações que foram analisadas nessa dissertação, o medicamento não é custo-efetivo segundo o limiar de aceitabilidade do Reino Unido, país onde o estudo foi realizado (WANG et al., 2008). Nesse estudo, o palivizumabe mostrou-se custo-efetivo apenas para alguns grupos de risco restritos à idade do paciente e a outros fatores socioeconômicos, como a presença de fumantes em casa. Esse resultado mais desfavorável se deve possivelmente ao fato de o estudo não considerar as sequelas resultantes da infecção pelo vírus.

Outros estudos que obtiveram resultado que mostra o palivizumabe sendo custo-efetivo diante do limiar de aceitabilidade do país em questão, diferiram do estudo de Wang no que tange à efetividade do medicamento. O resultado se mostrou favorável principalmente em estudos que consideraram que a infecção por VSR traz sequelas e aumenta a mortalidade dos indivíduos. Isso faz com que a diferença entre a efetividade nos casos de pacientes que não utilizaram a profilaxia e os que a fizeram aumente significativamente. Como o ICER é uma razão entre a diferença entre custos pela diferença entre efetividades, o aumento do valor do denominador faz diminuir o valor desta razão. Assim, o ICER encontrado permanece abaixo do limiar de aceitabilidade dos países em questão (CHIRICO et al., 2009; NUIJTEN; WITTENBERG, 2010a).

Nujiten encontrou um valor de ICER de R$ 26.213,47 ao considerar sequelas e R$ 104.223,91 ao desconsiderar esse fator. A análise da curva de aceitabilidade mostra uma probabilidade de 100% de o medicamento ser custo-efetivo. O autor utilizou uma taxa de desconto de 3%, e a análise foi realizada sob a perspectiva da sociedade, o que pode ter contribuído ainda mais para seus resultados serem mais favoráveis. O quadro a seguir compara as metodologias e resultado encontrados na literatura internacional diante dos respectivos limiares de aceitabilidade propostos pelos países.

Quadro 13 – Comparação de metodologias e resultados encontrados na literatura internacional

Estudo	ICER sequela/ sem sequela	% custo-efetivo	Taxa de desconto	Preço do palivizumabe	Limiares de aceitabilidade/ país
Modelo	R$ 81.627,31 / R$ 2.023.045,72	0%/0%	5%	R$ 3.300,00	R$ 63.756,00/ Brasil
Neovius (2011)	R$ 42.600,20 / R$ 1.930.727,43	99%/0%	3%	R$ 1.150,53	R$ 105.000/Suécia
Nujiten (2010)	R$ 26.213,47 / R$ 104.223,91	100%/0%	3%	R$ 2.121,83	R$ 82.173/Espanha
Chirico (2009)	R$ 21.024,40 / -	100%/0%	3%	R$ 1974,23	R$ 121.000/Itália

Fonte: (CHIRICO et al., 2009; NUIJTEN; WITTENBERG, 2010b; NEOVIUS et al., 2011)

Os resultados encontrados acima divergem principalmente quanto à porcentagem dos pacientes obterem ICER abaixo do limiar de aceitablidade, sendo 0% no Brasil independentemente de considerar as sequelas ou não, e perto de 100% ao redor do mundo quando consideradas as sequelas. No entanto, também é possível notar que três fatores influenciam esse resultado desfavorável: primeiro, a taxa de desconto utilizada nos outros artigos é inferior a deste estudo, o que gera um ICER mais defavorável. Em segundo lugar, o preço do palivizumabe nos outros países é menor do que o praticado no Brasil, diminuindo assim os custos e aumentando a probabilidade de o medicamento ser custo-efetivo. Por último, os limiares de aceitabilidade praticados nos outros países são superiores ao proposto neste estudo, segundo indicação da OMS, fazendo com que a probabilidade de o medicamento ser custo-efetivo diminua ainda mais.

Pode ser encontrada neste estudo uma limitação que concerne à valoração dos custos, ao passo que os valores pagos pela AIHs são inferiores ao custo real das internações, mas devido à escassez de estudos de avaliações de custo no âmbito nacional, a utilização dos dados da tabela de AIH reduzida foi a melhor alternativa encontrada. A opção de utilizar os valores dessa tabela no formato de distribuição pouco influenciaram o resultado final do modelo, na medida em que havia pouca diferença entre os valores encontrados.

Outra limitação relacionada aos custos foi a impossibilidade de medir a média de dias que cada grupo de risco ficaria internado em UTI, tendo utilizado ou não o palivizumabe. Na literatura disponível, não foi encontrado esse dado para todos os grupos de risco, impossibilitando sua incorporação ao modelo. Foi inserida uma distribuição de valores do custo de todas as internações de pacientes menores de dois anos infectados com VSR. Desse modo, o custo da UTI entre os grupos de risco se diferenciava apenas pelas diferentes probabilidades de cada grupo em ir para esse estado de transição. Tendo em vista que o custo de uma diária de UTI pode ter peso significativo na comparação de custos entre as alternativas, um estudo que seja capaz de realizar tal distinção é recomendável.

É importante citar que a utilização de dados da literatura internacional para estimar as probabilidades de internação e os desfechos em anos de vida ajustados por qualidade também é uma limitação. Dados extraídos de estudos de coorte realizados localmente tornariam o modelo muito mais fidedigno e preciso com o que ele se propõe a analisar. No entanto, as estimativas utilizadas em sua maioria foram extraídas de uma meta-análise (CHECCHIA et al., 2011) recente que obedeceu a todos os critérios de elegibilidade para aplicação neste estudo e era a melhor evidência disponível a ser utilizada.

A meta-análise utilizada como fonte de dados foi realizada misturando resultados tanto de ensaios clínicos, quanto de estudos de coorte. Tampouco os ensaios clínicos utilizados na meta-análise dos dados de mortalidade foram desenhados para medir tal parâmetro. Tanto uma quanto outra limitação dessa revisão sistemática podem gerar viés ao medir a taxa de hospitalização e de mortalidade. No Brasil, ainda são raros os estudos que se propõem a estimar as efetividades dos medicamentos, bem como a existência de ensaios clínicos realizados com a população local. Os dados de custo e os relacionados à efetividade do medicamento foram a melhor evidência encontrada para a incorporação no modelo.

Os dados de utilidade dos estados de transição que representavam o paciente com sequelas também foram extraídos da literatura. O estudo utilizado como fonte não extraiu os dados de pacientes que tinham asma especificamente causada como sequela da infecção pelo VSR. Desse modo, não foi possível diferenciar os grupos de risco em diferentes valores de utilidade. Assim, outra limitação do modelo é a utilização do mesmo valor de utilidade para as sequelas de todos os pacientes, independentemente do grupo de risco a qual ele pertence. As probabilidades de desenvolver as sequelas também foram as mesmas entre os grupos de

risco, diferindo apenas no caso de o paciente ter sido internado ou não, bem como ter utilizado a profilaxia ou não.

Não foram encontrados dados na literatura que investigassem diferenças no desenvolvimento de sequelas entre os grupos de risco aqui estudados. A maioria das avaliações econômicas encontradas no âmbito internacional se valeu dos mesmos dados de probabilidade utilizados no nosso estudo. Isso facilita a comparabilidade entre os resultados aqui encontrados e os outros países que realizaram estudos com o palivizumabe (WANG et al., 1995; ELHASSAN et al., 2006; CHIRICO et al., 2009; NUIJTEN; WITTENBERG, 2010a; NEOVIUS et al., 2011; SALINAS-ESCUDERO et al., 2012).

Todas as incertezas relevantes do modelo foram trabalhadas na análise de sensibilidade, e foi observado que variações tanto na utilidade dos pacientes não internados quanto na PSNIP foram capazes de tornar a estratégia dominante (apenas IG $\leq$ 32 semanas) custo-efetiva. No primeiro caso, essa transformação ocorre ao considerar a medida de utilidade no valor de 1 em vez de 0,95, que foi escolhido com base na literatura. Essa medida indica que os pacientes infectados com o vírus, apesar de não terem sido internados devido à infecção, não apresentam qualidade de vida perfeita, dado que a maioria das infecções causadas pelo VSR evolui como um quadro gripal comum, ocasionando febre moderada, tosse e secreção nasal. No entanto, são necessários mais estudos no nível local que sejam capazes de extrair um valor de utilidade que reflita a percepção de qualidade de vida da população brasileira.

A PSNIP trabalhada na análise de sensibilidade foi de 0,05, e no modelo caso-base o valor utilizado foi de 0,08. A revisão sistemática de Szabo, publicada em 2012, teve o objetivo de avaliar a probabilidade de uma criança infectada pelo VSR desenvolver asma. Apenas 25% dos valores encontrados para as crianças que não foram hospitalizadas superam os 10% de probabilidade de desenvolver asma. O estudo não realiza meta-análise para chegar a uma estimativa concreta de valor de probabilidade, mas apresenta uma faixa como resultado em que tanto o valor de 0,05 como 0,08 estão incluídos.

Os valores para essa probabilidade utilizados no modelo caso-base foram também reproduzidos por diversos autores na literatura internacional (CHIRICO et al., 2009; SALINAS-ESCUDERO et al., 2012), escolha que torna o presente estudo mais comparável com outros realizados em outros lugares. O ideal seria a extração desse dado de estudos realizados no Brasil, que expressam as percepções de qualidade de vida da população local.

Dado o peso de tal variável no resultado final do modelo, recomenda-se a realização de estudos capazes de extrair essa medida de maneira mais precisa, a fim de obter um resultado mais fidedigno da realidade. O dado escolhido para alimentar o modelo era a melhor evidência disponível até então.

É preciso ressaltar a discussão sobre o preço máximo de venda ao governo (PMVG) do palivizumabe descrito no relatório da CONITEC como de R$ 2.734,82, já descontado o ICMS (18%) sobre Preço-Fábrica da CMED e o Coeficiente de Adequação de Preços de 21,87%. Pesquisa realizada sobre os valores de compra do palivizumabe exercidos em pregões pelo país mostra que esse valor está em torno de R$ 3.300,00 para o mesmo período de análise (2012). Ademais, o valor praticado encontra-se acima dos valores internacionais, como pode ser observado a seguir.

Quadro 14 – Variação do preço de compra do palivizumabe pelo governo dos países onde ele já foi incorporado.

País	Apresentação	Preço líquido em moeda local	Preço de apresentação (R$)
EUA	PALIVIZUMAB 100MG/VIAL	USD 1.345,88	2.719,00
França	SYNAGIS 100MG/1ML	EUR 678,41	1.717,00
Grécia	SYNAGIS 100MG	EUR 734,74	1.860,00
Itália	SYNAGIS 100 MG	EUR 904,83	2.290,00
Espanha	SYNAGIS 100 MG 1 VIAL	EUR 849,64	2.150,00

1 USD= R$ 2,0201; 1 EUR= R$ 2,531; Valores para o dia 4 de julho de 2012

Fonte: (BRASILa, 2012)

A análise do limiar de preço mostrou que, para o valor de R$ 2.698,96, o medicamento seria custo-efetivo apenas para os pacientes com IG $\leq$ 32 semanas. Esse valor está bem próximo do informado no relatório da CONITEC como sendo o PMVG. Assim, uma redução de preço em 22% tornaria o medicamento não só custo-efetivo, como também de

acordo com o preço máximo de venda ao governo. Ao buscar informações do mês de fevereiro de 2014, foi encontrado o preço de R$ 2.806,85 para o palivizumabe. Diante de tal fato, recomenda-se que as Secretarias de Saúde dos entes federados negociem o preço para um valor abaixo do PMVG, a fim de utilizar os recursos destinados à Saúde com mais eficiência.

O relatório da CONITEC baseou sua recomendação de incorporação da tecnologia na análise de estudos internacionais de avaliação econômica realizados com o palivizumabe, justificada na inexistência desse tipo de estudo no nível nacional realizado com a perspectiva do SUS. Os estudos internacionais nos quais o relatório se baseou concluem que "[...] o palivizumabe não é custo-efetivo se utilizado para todos os pacientes previstos em sua bula, entretanto, sua utilização em crianças de alto risco é justificável" (BRASILa, 2012, p. 21). Desse modo, o documento encerra com a recomendação: "[...] a CONITEC recomenda a incorporação do palivizumabe para a prevenção da infecção grave associada ao vírus respiratório em crianças de mais alto risco para internações ou complicações [...]" (BRASILa, 2012, p. 23). Os grupos de alto risco considerados pela CONITEC foram os prematuros com IG ≤ 28 semanas menores de um ano de idade e os menores de dois anos de idade portadores de cardiopatia congênita e displasia broncopulmonar.

Diferentemente desse documento e independentemente dos resultados econômicos encontrados na literatura internacional, o presente estudo buscou fazer uma avaliação econômica do palivizumabe sob a perspectiva do SUS, utilizando um modelo matemático alimentado com dados de custo extraídos de fontes nacionais e, portanto, construindo um cenário mais adequado à realidade local. Tendo em vista que a tomada de decisão na gestão deve ser realizada a fim de extrair o máximo de benefícios em saúde dos recursos disponíveis, estudos de avaliação econômica são um bom direcionador para atingir o objetivo de melhorar a saúde da população, otimizando a utilização de recursos (GOLD et al., 1996).

Os resultados deste estudo mostram que tratar apenas os prematuros com IG ≤ 32 semanas é a alternativa mais custo-efetiva em relação aos ganhos em qualidade de vida que o medicamento se propõe a agregar, considerando que este já foi incorporado e ainda que o valor de ICER apresentado não tenha ficado abaixo do limiar de aceitabilidade proposto. Valores de custo-efetividade situados abaixo de um valor de limiar determinado como sendo custo-efetivo indicam uma decisão otimizada, pois o resultado dessas intervenções irá

maximizar os benefícios em saúde atingíveis segundo os recursos utilizados através do menor custo possível (GOLD et al., 1996).

O diferencial deste estudo, diante dos encontrados na literatura, foi construir um modelo que comparasse possíveis combinações de estratégia profilática. Ao comparar uma estratégia com a outra, foi possível encontrar aquela mais custo-efetiva em relação às demais. Outros estudos construíram uma árvore de decisão relativa à utilização da profilaxia em apenas um grupo de risco por vez, comparando a estratégia da não profilaxia e gerando vários ICERs relativos à comparação profilaxia vs. não profilaxia.

Assim, foram comparadas diferentes razões de custo-efetividade incremental entre diferentes estratégias. Como o palivizumabe já foi incorporado pelo SUS em novembro de 2012, através da Portaria nº 53, achou-se prudente não realizar apenas comparações das estratégias de uso, com a não profilaxia. A análise comparativa das diferentes combinações de estratégias a serem adotadas pelo sistema, já que o medicamento já foi incorporado, torna-se muito mais interessante nesse caso.

8 CONCLUSÃO

É possível concluir, através dos resultados aqui apresentados, que os debates sobre a existência de sequelas após a infecção causada pelo VSR é um fator de extrema relevância, e possui grande capacidade de transformar os resultados das avaliações econômicas realizadas com o palivizumabe. Desse modo, este estudo deu ênfase à análise de decisão que foi construída, adotando como pilar a existência de sequelas após alta hospitalar das crianças infectadas. Foram analisados quais seriam os benefícios e os custos adicionais decorrentes de diversas estratégias de utilização da profilaxia, adotando diferentes combinações de grupos de risco baseado tanto nas recomendações da CONITEC quanto da portaria do SUS que incorpora a tecnologia.

No entanto, os resultados aqui encontrados diferiram das recomendações oficiais anteriores. Essas diferenças se encontram principalmente no que tange às populações que devem ser cobertas pela tecnologia. Nesse caso, é importante notar que este estudo possui um desenho específico, que pretende apoiar a decisão de utilizar ou não dada tecnologia entre diferentes combinações de subgrupos populacionais. Bem diferente do que propõe boa parte dos estudos de avaliação econômica, que buscam apoiar a decisão de utilizar uma ou outra tecnologia numa população estabelecida.

Nesse último exemplo, toda a população vulnerável irá receber uma intervenção e nenhuma parte dela será excluída. Seria, do ponto de vista ético, uma escolha inadequada excluir uma população de uma intervenção que apresenta comprovados ganhos em qualidade de vida. Desse modo, embora a opção de utilizar o palivizumabe apenas nos prematuros com IG $\leq$ 32 semanas seja dominante em relação às demais, a diferença de custo entre esta opção e a de utilizar a profilaxia em todas as crianças não é significativa (R$ 76,95), tampouco a diferença de efetividade (0,014 QALY).

Portanto, recomenda-se a incorporação do palivizumabe para utilização em crianças prematuras menores de um ano de idade, nascidas com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas, para os cardiopatas e também os broncdisplásicos menores de dois anos, com

ressalvas para uma redução de entorno de 22% do preço do produto. Esse ajuste tem por objetivo fazer com que o valor de compra pelas Secretarias Estaduais de Saúde se mantenha abaixo do preço máximo de venda ao governo, além de torná-lo custo-efetivo mediante o limiar proposto pela OMS. Essa recomendação encontra-se mais de acordo com a proposta pela Portaria nº 53, de 30 de novembro de 2012, do que a publicada pelo relatório da CONITEC no mesmo ano.

9 REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Uso profilático do palivizumabe em crianças com alto risco para doença por vírus sincicial respiratório. **BRATS - Boletim Brasileiro de Avaliação de Tecnologias em Saúde**, v. 6, n. 15, p. 1-15, jun. 2011.

ALVAREZ, A. E. et al. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 6, p. 531-543, 2013.

BAKER, K. A. et al. Structural basis for paramyxovirus-mediated membrane fusion. **Molecular Cell**, v. 3, n. 3, p. 309-319, 1999.BARR, F. E.; GRAHAM, B. S. Respiratory syncytial virus infection: clinical features and diagnosis. **Up To Date**, 2011.

BAWAGE, S. S. et al. Recent advances in diagnosis, prevention, and treatment of human respiratory syncytial virus. **Advances in Virology**, p. 595 - 768, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes Metodológicas: Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde**. Brasília: Ministério as Sáúde, 2009, 150p. (Série A, Manuais e normas técnicas)

BRASIL. DATASUS. Departamento de Informática do SUS, 2012. Disponível em: http://www2.datasus.gov.br/DATASUS

BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. **Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012ª, (Relatório de Recomendaçãox da CONITEC, 16)

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº53 de 30 de novembro de 2012b. Incopora o medicamento palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório no Sistema Único de Saúde (SUS), 2012b. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**, Poder Executivo, Brasília, DF, 3 dez .2012. Seção 1, p.78.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Banco de Preços em Saúde**, 2012c. Disponível em: http://bps.saude.gov.br/visao/consultapublica/index.cfm. Acesso em: 2012

BRASL.Ministério da Saúde. Advocacia Geral da União. **Nota Técnica Nº47/2012.** Brasília, DF, maio de 2012d.

BRIGGS, A et al. **Decision Modelling for Health Economic Evaluation**. 1st ed. Oxford press: Handbooks in health economic evaluation, 2011.

CALEGARI, T. **Caracterização clínico-demográfica e manejo clínico da infecção pelo vírus respiratório sincicial em crianças menores de cinco anos de idade atendidas no hospital das clínicas de Uberlândia, MG**. 2008. 58 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2008.

CALEGARI, T. et al. Clinical-epidemiological evaluation of respiratory syncytial virus infection in children attended in a public hospital in midwestern Brazil. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 9, n. 2, p. 156-161, 2005.

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

CHIEFFI, A. L.; BARATA, R. C. B. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. **Revista de Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 421-429, 2010.

CHIOU, C. F. et al. Development of the multi-attribute Pediatric Asthma Health Outcome Measure (PAHOM). **International Journal for Quality in Health Care**, v. 17, n. 1, p. 23-30, 2005.

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**, v. 35, n. 1, p. 4, 2009.

CROCETTI, M.; BARONE, M. A. **Oski's essential pediatrics**. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004.

DRUMMOND, M. F. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.

ELHASSAN, N. O. et al. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. **Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine**, v. 160, n. 10, p. 1070-1076, 2006.

ERMERS, M. J. J. et al. The effect of high dose inhaled corticosteroids on wheeze in infants after respiratory syncytial virus infection: randomised double blind placebo controlled trial. **BMJ**, v. 338, p. b897, 2009.

FELTES, T. F. et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. **The Journal of Pediatrics**, v. 143, n. 4, p. 532-540, 2003.

FREITAS, F. T. D. M. Sentinel surveillance of influenza and other respiratory viruses, Brazil, 2000-2010. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 62-68, 2013.

GESKEY, J. M.; THOMAS, N. J.; BRUMMEL, G. L. Palivizumab: a review of its use in the protection of high risk infants against respiratory syncytial virus (RSV). **Biologics : Targets & Therapy**, v. 1, n. 1, p. 33-43, 2007.

GOLD, M.; RUSSEL, L. B.; WEINSTEIN, M. C. **Cost-effectiveness in health and medicine**. Nova York: Oxford University Press, 1996.

GREENOUGH, A. et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. **Archives of Disease in Childhood,** v. 89, n. 7, p. 673-678, 2004.

GRIMALDI, M. et al. Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. **Pediatric Pulmonology**, v. 42, n. 3, p. 189–92, 2007.

HACKING, D.; HULL, J. Respiratory syncytial virus--viral biology and the host response. **The Journal of Infection**, v. 45, n. 1, p. 18-24, 2002.

HENCKEL, E. et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. **The Pediatric infectious disease journal**, v.23, n.1, p. 27-31. 2004

IMPACT. Palivizumab, a humanized respiratory sycytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. **Pediatrics**, v. 102, n. 3, p. 531-537, 1999.

JADAD, A. R.; MOORE, R. A.; CARROLL, D.; et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? **Controlled Clinical Trials**, v. 17, n. 1, p. 1-12, 1996.

KENNER, C.; LOTT, J. **Comprehensive neonatal nursing care**. 5th ed. Philadelphia: Springer Publishing Company, 2013.

KNEYBER, M. C. J. et al. Long-term effects of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in infants and young children: a quantitative review. **Acta Paediatrica**, v. 89, n. 6, p. 654-660, 2000.

KRIVLOV, L. R. et al. Respiratory syncytial virus infection. **Medscape**, 2014. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/971488-overview>. Acesso em: 28 fev 2014.

KUEHNI, C. E.; SPYCHER, B. D.; SILVERMAN, M. Causal links between RSV infection and asthma: no clear answers to an old question. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 179, n. 12, p. 1079-1080, 2009.

LOURENÇÃO, L. G. et al. Infecções pelo vírus sincicial respiratório em crianças. **Revista Pulmão RJ**, v. 14, n. 17, p. 59-68, 2005.

MACEDO, S. E. C. et al. Respiratory syncytial virus infection in children under one year of age hospitalized for acute respiratory diseases in Pelotas, RS. **Jornal de Pneumologia**, v. 29, n. 1, p. 4-8, 2003.

MEISSNER, H. C.; LONG, S. S. Respiratory syncytial virus infection and recurrent wheezing: a complex relationship. **The Journal of Pediatrics**, v. 151, n. 1, p. 6-7, 2007.

MOTTA, F. et al. **Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório**. 2011.

MOURA, F. E. A. et al. Respiratory syncytial virus infections during an epidemic period in Salvador, Brazil. Viral antigenic group analysis and description of clinical and epidemiological aspects. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 98, n. 6, p. 739-743, 2003.

NASCIMENTO, J. P. et al. Longitudinal study of acute respiratory diseases in Rio de Janeiro: occurrence of respiratory viruses during four consecutive years. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 33, n. 4, p. 287-296, 1991.

NEOVIUS, K. et al. Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. **Acta Paediatrica**, v. 100, n. 10, p. 1306-1314, 2011.

NUIJTEN, M. J.; WITTENBERG, W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. The European journal of health economics: **HEPAC: Health Economics in Prevention and Care**, v. 11, n. 1, p. 105-115, 2010.

OLIVEIRA, T. F. M. et al. Prevalence and clinical aspects of respiratory syncytial virus A and B groups in children seen at Hospital de Clínicas of Uberlândia, MG, Brazil. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 103, n. 5, p. 417-422, 2008.

OPENSHAW, P. J.; DEAN, G. S.; CULLEY, F. J. Links between respiratory syncytial virus bronchiolitis and childhood asthma: clinical and research approaches. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 22, 2 suppl, p. S58-64; discussion S64-65, 2003.

PAIVA, T. M. et al. Shift in the timing of respiratory syncytial virus circulation in a subtropical megalopolis: implications for immunoprophylaxis. **Journal of Medical Virology**, v. 84, n. 11, p. 1825-1830, 2012.

DE PAULIS, M. et al. Severity of viral coinfection in hospitalized infants with respiratory syncytial virus infection. **Jornal de Pediatria**, v. 87, n. 4, p. 307-313, 2011.

PECCHINI, R. et al. Incidence and clinical characteristics of the infection by the respiratory syncytial virus in children admitted in Santa Casa de São Paulo Hospital. **The Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 12, n. 6, p. 476-479, 2008.

PEDRAZ, C. et al. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. **The Pediatric infectious disease journal**, v.22, n.9, p.823-827, 2003.

PERET, T. C. et al. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. **The Journal of General Virology**, v. 79 (pt 9), p. 2221-2229, 1998.

PÉREZ-YARZA, E. G. et al. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 26, n. 8, p. 733-739, 2007.

PRIETO, L.; SACRISTÁN, J. A. Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs). **Health and Quality of Life Outcomes**, v. 1, p. 80, 2003.

PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE. **Seasonal diseases**: winter infections. respiratory syncytial virus (RSV) infections. Disponível em: <http://www.phls.co.uk/

seasonal/rsv/RSV13.htm>. Acesso em: 28 fev 2014.

RATJEN, F.; DETERDING, R. R. **Kendig and Chernick's disorders of the respiratory tract in children**. 8th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.

RAVASIO, R.; LUCIONI, C.; CHIRICO, G. Costo-efficacia di palivizumab versus non profilassi nella prevenzione delle infezioni da VRS nei bambini pretermine, a diversa età gestazionale. **Pharmaco Economics Italian Research Articles**, v. 8, n. 2, p. 105-117, 2013.

ROCA, A. et al. Genetic variability among group A and B respiratory syncytial viruses in Mozambique: identification of a new cluster of group B isolates. **The Journal of General Virology**, v. 82, pt 1, p. 103-111, 2001.

RODRIGUEZ, W. J. Management strategies for respiratory syncytial virus infections in infants. **The Journal of Pediatrics**, v. 135, pt 2, p. 45-50, 1999.

ROTHROCK, S. G.; BRENNAN, J. A. **Pediatric emergency medicine**. Philadelphia: Elsevier, 2007.

SALINAS-ESCUDERO, G. et al. Cost-effectiveness analysis of the use of palivizumab in the prophylaxis of preterm patients in Mexico. **Salud Pública de México**, v. 54, n. 1, p. 47-59, 2012.

SANTOS, L. A. et al. Direct costs of asthma in Brazil: a comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 40, n. 7, p. 943-948, 2007.

SIMOES, E. A. F. et al. Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. **The Journal of Pediatrics**, v. 151, n. 1, p. 34-42, 42 e1, 2007a.

SIMPSON, S.; BURLS, A.; NO, I. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection**: A West Midlands development and evaluation service report**. 2001. 33p.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o manejo da asma. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 38, n. (supl.1), p. S1-S46, 2012.

STRALIOTTO, S. M. et al. Respiratory viruses in the pediatric intensive care unit: prevalence and clinical aspects. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 99, n. 8, p. 883-887, 2004.

SUBRAMANIAN, K. N. et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. MEDI-493 Study Group. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 17, n. 2, p. 110-115, 1998.

SZABO, S. M. et al. Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 13, suppl 2, p. S9-15, 2013.

THE WORLD BANK. **PPP conversion factor, GDP (LCU per international)**: data table. Disponível em: <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>. Acesso em: 1 mar 2014.

VIEIRA, S. E. et al. Clinical patterns and seasonal trends in respiratory syncytial virus hospitalizations in São Paulo, Brazil. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo**, v. 43, n. 3, p. 125-131, 2001.

VOGEL, A. M. et al. Cost-effectiveness of palivizumab in New Zealand. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 38, n. 4, p. 352-357, 2002.

WANG, D. et al. The clinical and cost-effectiveness of Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus with palivizumab in children. **National Institute for Health Research**, Birmingham, 2008.

WANG, E. E.; LAW, B. J.; STEPHENS, D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. **The Journal of Pediatrics**, v. 126, n. 2, p. 212-219, 1995.

WHEELER, D. S.; WONG, H. R.; SHANLEY, T. P. **The respiratory tract in pediatric critical illness and injury**. 2nd ed. Philadelphia: Springer, 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Cost-effectiveness thresholds**. 2012. Disponível em: <http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/>. Acesso em: 1 mar 2014.

WOENSEL, J. B. M. VAN; AALDEREN, W. M. C. VAN; KIMPEN, J. L. L. Viral lower respiratory tract infection in infants and young children. **BMJ**, v. 327, n. 7405, p. 36-40, 2003.

ZAOUTIS, L. B.; CHIANG, V. W. **Comprehensive pediatric hospital medicine**. Philadelphia: Elsevier, 2007.

ZHAO, X. et al. Structural characterization of the human respiratory syncytial virus fusion protein core. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 97, n. 26, p. 14172-14177, 2000.

APÊNDICE A

Checchia et al. (2011) realizaram uma revisão sistemática com meta-análise cujo objetivo foi avaliar como desfecho primário a diferença na taxa de mortalidade específica pela infecção por VSR, e por outras causas, entre crianças que receberam ou não a profilaxia. Como desfecho secundário, o estudo buscou avaliar a taxa e a duração da internação relacionada ao vírus, a taxa de admissão em UTI e a duração de permanência na unidade, bem como a utilização de recursos como o suporte de oxigênio e a ventilação mecânica.

A busca foi realizada para o período de janeiro de 1990 a maio de 2007. Anais de congressos dos últimos dois anos desse período foram procurados em busca de resumos que pudessem ser relevantes. Os critérios de exclusão da busca foram: estudos em desacordo com os critérios de busca; estudos de caso, cartas, comentários, editoriais e artigos de revisão; estudos publicados em línguas diferentes de inglês, francês, alemão, italiano ou espanhol; estudos com crianças portadoras de HIV, fibrose cística ou imunodeficiência; profilaxia com agentes diferentes do palivizumabe, estudos com grupos de crianças misturado (com e sem palivizumabe) cujos resultados de cada grupo não pudessem ser separados e estudos epidemiológicos também foram excluídos.

Após a triagem de artigos pelo conteúdo do resumo, foram aplicados mais outros critérios, como: conter dez ou mais pacientes por grupo de estudo, idade acima de 24 meses (como critério de exclusão), e conter algum dos desfechos de interesse (primário ou secundário). Todos os estudos incluídos foram avaliados segundo o seu nível de evidência pelo instrumento desenvolvido pelo Centre for Evidence-Based Medicine Oxford UK e todos os ensaios clínicos foram submetidos a um exame de qualidade utilizando o instrumento de pontuação *Jadad.* (JADAD et al., 1996)

Foram calculadas percentagens médias para todas as crianças prematuras, que incluíram os seguintes subgrupos: IG $\leq$ 32 semanas, IG entre 32 e 35 semanas, crianças com displasia broncopulmonar e pacientes com cardiopatia congênita, bem como prematuros em grupos misturados (qualquer criança com IG $\leq$35 semanas cujo resultado não pôde ser separado por um grupo de IG específica).

A revisão bibliográfica encontrou 2.473 citações que foram avaliadas segundo os critérios descritos. Um total de 1.944 resumos foi excluído por razões óbvias de divergência com o protocolo de busca proposto (artigos de revisão, sem relação com a infecção pelo VSR ou com a profilaxia, sem a população de interesse, e com idade acima de 24 meses), e 433 estudos foram excluídos durante a segunda triagem. Dos 49 estudos relatando profilaxia contra o VSR, 38 foram excluídos, pois continham apenas um braço de análise. Um dos 11 estudos restantes foi excluído por problemas metodológicos. Nem todos os dez artigos restantes mostraram ambos os dados de mortalidade e taxa de internação pelo vírus.

Os desfechos diferentes de taxa de mortalidade e hospitalização causada pelo vírus não foram incluídos na meta-análise, pois os dados, quando disponíveis, foram providos por apenas um ou dois estudos, impossibilitando uma meta-análise formal. Os 10 estudos somaram uma população total de 15.000 crianças. Três dos estudos eram ensaios clínicos com uma pontuação do *Jadad* de 5, provendo um alto grau de evidência. O resto dos estudos eram coortes retrospectivas ou prospectivas com um nível de evidência 2B. Metade dos estudos foi patrocinada pela indústria.

Uma limitação importante dessa revisão sistemática a ser considerada é o uso de diferentes desenhos de estudo para fazer uma meta-análise, o que implica diretamente na força de evidência que o estudo pode gerar. Dentre os artigos selecionados, apenas três eram ensaios clínicos e sete eram estudos observacionais. Essa configuração pode gerar viés na taxa de mortalidade e de internação, além do que nenhum dos três ensaios clínicos foi especificamente desenhado para avaliar taxa de mortalidade. Um estudo desenhado apenas para fazer essa avaliação seria o ideal.

Porém, ao analisar os dados de mortalidade obtidos nessa meta-análise para desenhar um estudo com 90% de capacidade de detectar uma diferença de mortalidade entre o placebo e o palivizumabe, dever-se-ia selecionar uma amostra de 18.000 pacientes (9.000 para cada braço). Com esses números se torna quase impossível construir um ensaio clínico para avaliar o efeito da profilaxia na mortalidade. Desse modo, os métodos e os dados utilizados para a construção dessa meta-análise, foram os únicos que se apresentavam disponíveis no tempo de sua realização.

Como já dito, alguns dados dos estudos de coortes bem como dos ensaios clínicos selecionados nessa revisão sistemática não foram incluídos na meta-análise. Dados como mortalidade e probabilidade de internação de crianças que utilizaram a profilaxia com idade

gestacional ≤ 28 semanas e as probabilidades de internação em UTI com e sem utilização da profilaxia para todos os grupos foram extraídos desses estudos individualmente (IMPACT, 1999; PEDRAZ et al., 2003; HENCKEL et al., 2004) e utilizados no modelo. Outros estudos de coorte não selecionados na revisão sistemática e avaliações econômicas realizadas com o palivizumabe foram encontrados na revisão bibliográfica e foram utilizados para a composição de custos do modelo, fornecendo informações principalmente relacionadas à duração da internação dos pacientes (VOGEL et al., 2002; GRIMALDI et al., 2007).

APÊNDICE B

Estudo de Nujiten, 2010

Nujiten (2010) construiu um modelo econômico baseado em dados de coorte de crianças prematuras nascidas na Espanha com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas que tinham menos de 6 meses de idade durante o período de circulação do vírus.

Alguns dados de efetividade foram retirados de estudos internacionais. O estudo assumiu como perspectiva primária o sistema de saúde, incluindo os custos diretos associados ao palivizumabe e as internações. A análise do caso base inclui os dados de mortalidade e das sequelas deixadas pela infecção.

No cenário alternativo de análise, não houve distinção na mortalidade entre os que utilizaram ou não a profilaxia. Assumiu-se que os episódios de asma e chiado durariam até os 16 anos de idade. Foram considerados custos indiretos para fazer a análise também pela perspectiva da sociedade. O desfecho escolhido foi anos de vida ajustados por qualidade (QALY), cujo dado de utilidade foi retirado de um estudo inglês. O modelo teve como estrutura a árvore de decisão e utilizou uma taxa de desconto de 3%.

Como resultado do caso base foi obtida uma razão de custo-efetividade incremental (ICER) de €12.814. Convertendo através da paridade do poder de compra (PPC) (THE WORLD BANK, 2013) entre os dois países pelo ano de 2012 (2,7391), chegou-se ao valor de R$ 35.098,00. Se considerados a sequela causada por asma, o resultado reduz para R$ 17.798,67. Na análise pela perspectiva da sociedade – considerando os custos indiretos – a opção pela utilização da tecnologia se torna dominante.

Na análise que desconsidera a mortalidade, o ICER é de R$ 104.222,75 mostrando que o fator mortalidade tem grande relevância no resultado final. Foi construída uma curva de aceitabilidade para ilustrar que mesmo no cenário mais desfavorável para o caso base (R$ 35.098,00) a razão de custo-efetividade incremental fica abaixo do limiar de €30.000,00 (R$ 82.173,00) teoricamente aceito para a incorporação da tecnologia.

Estudo de Salinas-Escudero, 2012

Diferente do estudo anterior, Salinas-Escudero realizou uma análise publicada em 2011 na qual utilizou dados de efetividade de ensaio clínicos e dados de mortalidade de uma meta-análise (CHECCHIA et al., 2011), demonstrando uma taxa de mortalidade inferior ao estudo descrito anteriormente.

Foi construída uma árvore de decisão que compara dois cenários e duas populações. O cenário de cobertura total abrange:

- Os nascidos prematuros com IG menor que 29 semanas;

- Prematuros com IG entre 29 e 32 semanas nascidos durante a época de circulação do VSR;

- Crianças nascidas a termo de até seis meses de idade cujo nascimento aconteceu no início do período de circulação viral.

O cenário parcial abrange o uso do palivizumabe apenas:

- Para crianças prematuras com IG menor que 29 semanas no período de circulação do vírus;

- Para crianças prematuras com IG entre 29-32 semanas no período de circulação do vírus.

Foi considerada a existência de sequelas, e a perspectiva de análise foi a do sistema de saúde. Para avaliar a utilização de recursos, foi feito um painel com 13 especialistas na área. Uma análise de sensibilidade determinística foi realizada, bem como uma probabilística baseada em simulação de Monte Carlo.

A razão de custo-efetividade para o caso de cobertura total entre os prematuros com IG menor que 29 semanas encontrada foi de U$ 17.532,00/QALY, equivalente a R$ 32.609,00/QALY, convertendo pela paridade do poder de compra de 2012. No caso da cobertura parcial para a mesma população, a razão foi de R$ 8.442,54/QALY. Já para o corte de prematuros com IG entre 29 e 32 semanas os resultados foram de R$ 38.630,00/QALY e R$ 13.566,00/QALY para cobertura total e parcial respectivamente. Foi construída uma curva de aceitabilidade e observou-se que a utilização do medicamento estaria abaixo do limiar de U$ 50.000,00 (três vezes o PIB per capita recomendado pela OMS) para os prematuros com IG de 29 semanas em 51% e 96% dos casos na cobertura

total e parcial respectivamente. Já para o corte populacional com IG entre 29 e 32 semanas, o resultado foi de 37% e 92% para a cobertura total e parcial respectivamente.

Estudo de Neovius, 2011

Já Neovius em 2011 publicou um modelo de Markov para investigar o uso da profilaxia contra o VSR em crianças nascidas prematuras com IG menor que 29 semanas, sendo os dados de efetividade extraídos de um estudo de coorte realizado na própria Suécia.

No primeiro ano do modelo os estágios assumidos são internação por VSR, asma e morte, e nos anos seguintes, apenas asma e morte. Como os outros, esse estudo assume ainda haver muito debate entre a relação causal direta entre a infecção pelo vírus e o desenvolvimento de uma sequela, assim como um aumento da mortalidade por conta da infecção. O estudo foi construído na perspectiva da sociedade, tendo sido incluídos custos diretos e indiretos e foi utilizada uma taxa de desconto de 3% para custos e benefícios. A mortalidade geral para as crianças durante a temporada do VSR foi retirada de bancos de dados do sistema de saúde, já a mortalidade das crianças que foram hospitalizadas foi extraída de um estudo canadense, sendo 5 vezes maior que o do grupo controle (que não utilizou a profilaxia).

Os dados de risco relativo relacionados ao desenvolvimento de asma como sequela da infecção foram extraídos de estudos realizados no próprio país. O estudo considerou como caso base, a existência de sequela (asma e chiado prolongado) e aumento de mortalidade. Foram construídos outros cenários que excluíram os efeitos de sequela e de mortalidade, e um quarto cenário desconsiderando ambos. Os dados de utilidade foram extraídos do estudo realizado por Greenough (2004) que avaliou o parâmetro para as crianças que foram ou não hospitalizadas devido à infecção viral. Além disso, o autor optou por descontar 0,05 de QALY para as crianças que foram admitidas em UTI no primeiro ano de análise.

O sistema de saúde sueco construiu limiares de aceitabilidade nos quais tecnologias com custo-efetividade incremental estão abaixo de SEK 100.000 são considerados muito custo-efetivos, as que se situam abaixo de SEK 500.000 são consideradas custo-efetivas, e abaixo de SEK 1.000.000 possuem custo-efetividade limitada. Em uma análise de curva de aceitabilidade e considerando o caso base, a profilaxia possui probabilidade de 99% de ser custo-efetiva (estar situada abaixo do limiar de SEK 500.000). Ao excluir a influência da

mortalidade, essa probabilidade cai para 79%, e ao excluir todos os efeitos (mortalidade e sequelas) a probabilidade de ficar abaixo do limiar foi de 0%. Se apenas os efeitos indiretos de sequelas de asma e chiado fossem considerados, a probabilidade se manteria em 99%, e ao considerar apenas a asma e excluir o chiado, a probabilidade fica em 78%.

Estudo de Wang, 2008

Wang publicou um relatório em 2008, cujo objetivo foi fazer uma revisão sistemática a fim de estimar o custo-efetividade do palivizumabe como profilaxia para o VSR em diferentes subgrupos de crianças com ou sem displasia broncopulmonar e cardiopatia congênita, que possuíam alto risco de contrair doença grave causada pelo vírus.

Foram conduzidas buscas de resultados relacionados às probabilidades de internação entre o período de 1950 e 2009. Uma árvore de decisão foi construída desconsiderando a existência de sequelas relacionadas à asma. Após revisão sistemática da literatura, foram escolhidos dados de ensaios clínicos para serem utilizados no modelo, assim como dados de utilidade de um estudo realizado no próprio Reino Unido (GREENOUGH et al., 2004). O estudo considera que os ensaios clínicos não foram capazes de demonstrar diferença entre a mortalidade no grupo controle e no que utilizou a profilaxia.

Custos e desfechos foram descontados em 3,5%, e foi assumida a perspectiva do Sistema de Saúde. A unidade de desfecho escolhida para o estudo foi o QALY, e os dados foram extraídos de um estudo inglês que propôs medidas de utilidade para crianças prematuras e broncodisplásicas. Porém, para os pacientes cardiopatas, essas medidas ainda são escassas. Deste modo, o autor optou por extrapolar as medidas das crianças prematuras, e também para as cardiopatas. A maioria dos estudos utilizados como fontes de dados não demonstraram boa capacidade para fornecer informação de qualidade para a construção do modelo com a população de interesse, sendo essa a principal limitação do estudo considerada pelo autor.

Foram analisados 16.128 subgrupos populacionais abrangendo diversas combinações de fatores de risco variados, e o palivizumabe pode ser considerado custo-efetivo para um limiar de R$ 85.909,09/QALY (£ 30.000/QALY) em alguns subgrupos, tais como crianças prematuras com menos de 6 semanas de vida no início da temporada do VSR e que tinham ao menos dois fatores de risco, tendo nascido com IG menor que 24 semanas.

Do grupo de pacientes com displasia broncopulmonar, a profilaxia foi considerada custo-efetiva para crianças com 6 meses de idade no início da temporada do vírus e que nasceram com IG menor ou igual a 28 semanas. Daqueles que tinham cardiopatia congênita, a profilaxia se mostrou custo-efetiva apenas para aqueles com menos de 6 meses de idade no início da temporada de circulação do vírus e que nasceram com IG menor que 24 semanas.

Estudo de Chirico, 2009

Chirico publicou um estudo em 2009 com o objetivo de fazer uma análise de custo-efetividade entre o palivizumabe versus não-profilaxia na prevenção de infecção por VSR em crianças de alto risco.

A análise foi construída na perspectiva do sistema de saúde, levando em conta custos relacionados à saúde medidos em euro de 2007. Como desfecho final, o modelo utilizou anos de vida ajustados por qualidade (QALY) e anos de vida salvos. Foi utilizado um horizonte temporal da vida inteira do paciente e uma taxa de desconto de 3% foi aplicada para custos e benefícios. Como corte populacional, foram considerados pacientes prematuros nascidos com idade gestacional menor que 33 semanas, entre 33 e 35 semanas e crianças com displasia broncopulmonar. Diferente dos outros estudos, neste o autor considera a probabilidade de internação no primeiro ano e depois considera uma probabilidade de re-internação nos próximos doze meses, tendo o paciente a possibilidade de ter sido internado em unidade intensiva ou enfermaria normal. O custo do palivizumabe foi baseado nos reembolsos do sistema de saúde local (Itália), e as despesas relacionadas à hospitalização foram extraídas do acordo inter-regional de tarifas.

A razão de custo-efetividade incremental média (entre todos os cortes populacionais) foi igual a R$ 37.722,83 por ano de vida e R$ 21.024,40 por QALY. Na análise por subgrupo os valores variaram entre R$ 10.484,14 e R$ 68.793,53 por ano de vida e R$ 6.610,98 e R$ 36.148,31 por QALY. Todas as razões de custo-efetividade (por anos de vida e QALY) ficaram abaixo do limiar de R$ 121.000,00 (€ 50.000).

ANEXO A- Resultados dos estudos contidos na revisão sistemática

Quadro 15 - Características dos Estudos analisados por Checchia et al. (2011)

Autor, Ano	Localidade do Estudo	Desenho do Estudo	N. E. , Qualidade do Estudo (Apenas ECR's)	População do estudo	Desfechos Avaliados
Feltes et al, 2003	Europa + EUA	ECR	N.E. 1B ; Jadad 5	Cardiopatas Congênitos	MTC, MVSR, HVSR (n=1287)
Grimaldi et al, 2004	França	Coorte prospectivo	N.E. 2B	DBP	HVSR (n=69)
Henckel et al, 2004	Suécia	Coorte prospectivo	N.E, 2B	DBP, IG ≤ 32 sms	HVSR (n=837)
IMPACT, 2008	Europa + EUA	ECR	N.E, 1B ; Jadad 5	DBP, IG ≤32; 32 –35 sms	MTC, MVSR, HVSR (n=1502)
Kusuda et al, 2006	Japão	Coorte retrospectivo (questionário)	N.E, 2B	DBP, IG ≤ 32; 33–35 sms	MTC, MVSR, (n=6242)
Mitchell et al, 2006	Canadá	Coorte retrospectivo	N.E, 2B	Mix de prematuros	MTC, MVSR, HVSR (n=907)
Pedraz et al, 2003	Espanha	Coorte prospectivo	N.E, 2B	IG ≤ 32 sms	MTC, MVSR, HVSR (n=3502)
Perez Perez et, al 2004	Espanha	Coorte prospectivo	N.E, 2B	DBP	HVSR (n=29)
Subramanian et al, 1998	EUA	ECR	N.E, 1B ; Jadad 5	DBP	MTC, HVSR (n=42)
Wegner et al, 2004	EUA	Coorte retrospectivo	N.E, 2B	IG 32–35 sms	MTC, MVSR, HVSR (n=367)

DBP, displasia bronco pulmonar; ECR, ensaio clínico randomizado; N.E, nível de evidência; HVSR, hospitalização por vírus sincicial respiratório; MTC, mortalidade por todas as causas; MVSR, mortalidade por vírus sincicial respiratório; SMS, semanas.

Fonte: (CHECCHIA et al., 2011)

Quadro 16 – Dados de mortalidade dos estudos analisados na revisão sistemática

População analisada	Com profilaxia Mortes n de N (%)	Sem profilaxia Mortes n de N (%)	Referência
Todos os prematuros	4 de 1002 (0,4)	5 de 500 (1,00)	IMPACT 1998
	2 de 2756 (0,07)	5 de 3486 (0,14)	Kusuda et al 2006
	0 de 496 (0,00)	0 de 411 (0,00)	Mitchell et al 2006
	6 de 1919 (0,31)	22 de 1583 (1,39)	Pedraz et al 2003
	0 de 22(0,00)	1 de 20(5,00)	Subramanian et al 1998
	0 de 185(0,00)	0 de 182(0,00)	Wegner et al 2004
DBP	2 de 496 (0,4)	1 de 266 (0,38)	IMPACT 1998
	1 de 844 (0,12)	0 de 299(0,00)	Kusuda et al 2006
	0 de 22(0,00)	1 de 20 (5,0)	Subramanian et al 1998
Prematuro IG 32 sms[a]	1 de 281(0,36)	2 de 124 (1,61)	IMPACT 1998
	1 de 1235(0,08)	4 de 1120(0,36)	Kusuda et al 2006
	6 de 1919(0,31)	22 de 1583 (1,39)	Pedraz et al 2003
Prematuro IG 32-35 sms[b]	1 de 225(0,44)	2 de 110(1,82)	IMPACT 1998
	0 de 667 (0,00)	1 de 2067(0,05)	Kusuda et al 2006
	0 de 185(0,00)	0 de 182(0,00)	Wegner et al 2004
Mix de prematuros entre as categorias de IG	0 de 496 (0,00)	0 de 411 (0,00)	Mitchell et al 2006
Cardiopatas congênitos	21 de 639 (3,29)	27 de 648 (4,17)	Feltes et al 2003

IG , idade gestacional; N, número de pacientes avaliados; [a] Dados do IMPACT para subgrupo IG ≤ 32 semanas. Dados de Pedraz et al e Kusuda et al incluíram IG ≤ 32 semanas. [b] Dados do IMPACT e Wegner et al incluíram IG 32-35 semanas. Kusuda et al incluiu 33-35 semanas.

Fonte: (CHECCHIA et al., 2011)

Quadro 17 – Dados de internação hospitalar dos estudos analisados na revisão sistemática

População analisada	Com profilaxia Internações n de N (%)	Sem profilaxia Internações n de N (%)	Referência
Todos os prematuros	3 de 43(6,98)	12 de 26 (46,15)	Grimaldi et al 2004
	13 de 226 (5,75)	25 de 611 (4,09)	Henckel et al 2004
	48 de 1002 (4,79)	53 de 500(10,60)	IMPACT 1998
	15 de 496 (3,02)	30 de 411(7,3)	Mitchell et al 2006
	76 de 1919(3,96)	210 de 1583 (13,27)	Pedraz et al 2003
	0 de 11 (0,00)	5 de 18 (27,78)	Perez Perez et al 2004
	0 de 22 (0,00)	2 de 20 (10,00)	Subramanian et al 1998
	5 de 185 (2,7)	12 de 182(6,59)	Wegner et al 2004
DBP	3 de 43 (6,98)	12 de 26 (46,15)	Grimaldi et al 2004
	11 de 151 (7,28)	3 de 44 (6,82)	Henckel et al 2004
	39 de 496(7,86)	34 de 266 (12,78)	IMPACT 2008
	0 de 11 (0,00)	5 de 18 (27,78)	Perez Perez et al 2004
	0 de 22 (0,00)	2 de 20 (10,00)	Subramanian et al 1998
Prematuro IG 32 sms[a]	2 de 75 (2,67)	22 de 567 (3,88)	Henckel et al 2004
	5 de 281 (1,78)	8 de 124 (6,45)	IMPACT 2008
	76 de 1919 (3,96)	210 de 1583 (13,27)	Pedraz et al 2003
Prematuro IG 32-35 sms[b]	4 de 225 (1,78)	11 de 110 (10,00)	IMPACT 2008
	5 de 185 (2,7)	12 de 182 (6,59)	Wegner et al 2004
Mix de prematuros entre as categorias de IG	15 de 496 (3,02)	30 de 411 (7,30)	Mitchell et al 2006
Cardiopatas congênitos	34 de 639 (5,32)	61 de 648 (9,72)	Feltes et al 2003

IG , idade gestacional; N, número de pacientes avaliados; [a] Dados do IMPACT para subgrupo IG ≤ 32 semanas. Dados de Pedraz et al e Kusuda et al incluíram IG ≤ 32 semanas. [b] Dados do IMPACT e Wegner et al incluíram IG 32-35 semanas. Kusuda et al incluiu 33-35 semanas.

Fonte: (CHECCHIA et al., 2011)

Quadro 18 – Resultado de mortalidade por todas as causas dos estudos agrupados

População analisada	t	Com profilaxia Mortes n de N (%)[b]	t	Sem profilaxia Mortes n de N (%)[b]	Meta-análise de Peto[a] Odds Ratio (95% I.C.)	p
Todos os prematuros	10	12 de 6380 (0,19)	10	33 de 6182(0,53)	0,3 (0,17-0,55)	≤0,001
DBP	3	3 de 1362 (0,22)	3	2 de 585 (0,34)	0,83(0,13-5,25)	0,42
Prematuro IG ≤ 32 sms[a]	3	8 de 3435 (0,23)	3	28 de 2827 (0,99)	0,25(0,13-0,49)	≤0,001
Prematuro IG 32-35 sms[b]	3	1 de 1087 (0,09)	3	3 de 2359 (0,13)	0,22(0,03-1,89)	0,85
Mix de prematuros entre as categorias de IG	1	0 de 496 (0,00)	1	0 de 411 (0,00)	Não calculado	-
Cardiopatas congênitos	1	21 de 639 (3,29)	1	27 de 648 (4,17)	0,78(0,44-1,39)	0,202

IG , idade gestacional; N, número de pacientes avaliados; t, número de estudos comparados. [a] Meta-análise de Peto compara grupos com numeradores diferente de 0 em um ou mais grupos comparadores. [b] Os valores de percentagem foram definidos ao dividir os valores de n pelo valores de N.

Fonte: (CHECCHIA et al., 2011)

Quadro 19 – Resultado de internações hospitalares dos estudos agrupados

População analisada	t	Com profilaxia Internações n de N (%)[a]	t	Sem profilaxia Internações n de N (%)[a]	Meta-análise de Peto Odds Ratio (95% I.C.)	p	Q
Todos os prematuros	11	160 de 3904(4,10)	11	349 de 3351(10,41)	0,35 (0,25-0,47)[b]	≤0,001	0,145
DBP	5	53 de 723(7,33)	5	56 de 374(14,97)	0,33 (0,11-0,97)[b]	0,44	0,059
Prematuro IG ≤ 32 sms[a]	3	83 de 2275(3,65)	3	240 de 2274(10,55)	0,28 (0,21-0,36)	≤0,001	0,478
Prematuro IG 32-35 sms[b]	2	9 de 410(2,2)	2	23 de 292(7,88)	0,26 (0,11-0,62)	0,002	0,274
Mix de prematuros entre as categorias de IG	1	15 de 496 (3,02)	1	30 de 411 (7,3)	0,4 (0,21; 0,75)	0,004	N/A
Cardiopatas congênitos	1	34 de 639 (5,32)	1	63 de 648 (9,72)	0,52 (0,34; 0,8)	0,003	N/A

IG , idade gestacional; N, número de pacientes avaliados; t, número de estudos comparados; Q, Q-estatístico da Cochrane para o teste de heterogeneidade. [a] Os valores de percentagem foram definidos ao dividir os valores de n pelo valores de N. [b] p≤0,10 para o teste de heterogeneidade.

Fonte: (CHECCHIA et al., 2011)