

DOCUMENTO PRINCIPAL

**EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS, ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA E ANÁLISE DE IMPACTO
ORÇAMENTÁRIO NA PERSPECTIVA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SUS)**

**Palivizumabe para prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório
em crianças prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis
dias.**

Janeiro / 2023

TABELA

Tabela 1. Eventos adversos mais frequentemente reportados considerados potencialmente relacionados ao palivizumabe	14
Tabela 2. Incidência de hospitalização relacionada ao VSR e redução de risco relativo pelo grupo de idade gestacional em crianças prematuras sem displasia broncopulmonar	15
Tabela 3. Efeito da imunoprofilaxia com palivizumabe na sibilância recorrente ou sibilos recorrentes diagnosticados por médico de acordo com a idade gestacional.	19
Tabela 4. Análise dos desfechos sibilos, asma e atopia em crianças hospitalizadas por bronquiolite causada por VSR até os 12 meses de idade.	20
Tabela 5. Valores de utilidade de asma em crianças relatadas nos estudos selecionados na revisão	22
Tabela 6. Probabilidades de transição calculadas para inputs do modelo	25
Tabela 7. Valores de utilidades inseridos no modelo.....	26
Tabela 8. Valores das variáveis relacionadas a custos do modelo	27
Tabela 9. Custo e efetividade incremental do uso do palivizumabe em prematuros com IG de 29 a 31 semanas e seis dias	28
Tabela 10. Estimativa epidemiológica do número de elegíveis ao ano	31
Tabela 11. Estimativa do peso médio das crianças nascidas prematuras e de acordo com a faixa etária	32
Tabela 12. Sazonalidade do vírus sincicial respiratório (VSR) e Períodos de aplicação do palivizumabe no Brasil, por regiões geográficas.....	32
Tabela 13. Estimativa do número de doses mensais a serem aplicadas no ano de 2024, até os seis meses de idade, de acordo com o mês de nascimento, na região Nordeste.....	33
Tabela 14. Estimativa do número de frascos de palivizumabe no primeiro ano de incorporação no cenário sem desperdício de dose.....	34
Tabela 15. Estimativa do número anual de frascos necessários de acordo com os cenários de desperdício e compartilhamento de doses.....	35
Tabela 16. Custos e probabilidades utilizadas na estimativa do impacto orçamentário em concordância com o modelo de custo-efetividade	35
Tabela 17. Estimativa do impacto orçamentário no cenário referência	36
Tabela 18. Estimativa do impacto orçamentário incremental no cenário alternativo com palivizumabe sem considerar o desperdício de doses	36
Tabela 19. Estimativa do impacto orçamentário incremental no cenário alternativo com palivizumabe considerando o compartilhamento de doses.....	37
Tabela 20. Estimativa do impacto orçamentário incremental no cenário alternativo com palivizumabe considerando 100% de desperdício de doses	37

QUADRO

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.	7
Quadro 2. Preço proposto para a tecnologia.	9
Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)	11
Quadro 4. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE	17
Quadro 5. Resumo dos pressupostos e características do modelo	23
Quadro 6. Estratégia de busca nas bases de dados	51
Quadro 7. Estratégia de busca nas bases de dados	52

FIGURA

Figura 1. Fluxograma de seleção das evidências.....	13
Figura 2. Avaliação do risco de viés pela ferramenta <i>Risk of Bias 2</i>	17
Figura 3. Gráfico de floresta dos resultados de hospitalização por vírus sincicial respiratório	17
Figura 4. Representação esquemática da árvore de decisão do modelo.	24
Figura 5. Diagrama de tornado.....	28
Figura 6. Gráfico de dispersão	29
Figura 7. Avaliação da qualidade metodológica de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.....	50
Figura 8. Fluxograma de seleção das evidências para utilidades.	52
Figura 9. Curva de peso para meninos prematuros	55
Figura 10. Curva de peso para meninas prematuras.....	56

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	5
2.	INTRODUÇÃO	5
3.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	7
3.1	Preço proposto para incorporação	9
4	RELEVÂNCIA DO PROBLEMA.....	10
5	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	11
5.1	Pergunta de pesquisa	11
5.2	Estratégia de busca	11
5.3	Descrição dos estudos selecionados.....	13
5.4	Avaliação do risco de viés	16
5.5	Qualidade geral das evidências.	17
5.6	Evidências complementares.	18
6	AValiação ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS	23
6.1	Objetivo	23
6.2	Resultado da análise de custo-efetividade	28
7	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	30
8	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS de ATS E INSTITUTOS INTERNACIONAIS	38
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
10	REFERÊNCIAS	41
	APÊNDICES	50
	ANEXOS.....	55

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à análise das evidências científicas sobre o desempenho do palivizumabe para a prevenção da infecção grave pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças até os seis meses de idade, nascidas prematuras com idade gestacional (IG) de 29 a 31 semanas e seis dias, para fins de avaliação da sua incorporação para esta indicação no Sistema Único de Saúde (SUS).

2. INTRODUÇÃO

O vírus sincicial respiratório é a causa mais comum de infecção no trato respiratório inferior em bebês e crianças pequenas em todo o mundo (1). Até os dois anos de idade, a grande maioria das crianças já foi infectada em algum momento de sua vida pelo VSR, sendo que a maioria dos pacientes apresenta evolução benigna e sintomas semelhantes ao do resfriado comum (2). A infecção primária não confere imunidade completa e as reinfecções podem ocorrer ao longo da vida, geralmente com formas menos graves, apresentando-se principalmente como doença do trato respiratório superior em crianças mais velhas e adultos (3). Em alguns casos, a infecção pelo vírus pode resultar em quadros mais graves como a bronquiolite e pneumonia. O VSR é responsável por 45 a 90% dos episódios de bronquiolite e 15 a 35% dos casos de pneumonia (4). Entre crianças com idade gestacional menor ou igual a 32 semanas, a taxa de hospitalização relacionada à infecção por VSR pode chegar a 13,4% (5) e no caso de crianças com broncodisplasia pulmonar, este percentual pode alcançar 17% (6). Cerca de 45% das hospitalizações e mortes decorrentes da infecção pelo VSR ocorrem nos primeiros seis meses de vida (7).

As infecções pelo VSR apresentam sazonalidade e os períodos de picos de contágio dependem do clima de cada país. No Brasil, um país de dimensões continentais e com grandes variações climáticas, o período de sazonalidade tem início em fevereiro (região Norte) e se estende até agosto (região Sul) (8).

Em 2015, um estudo apresentou uma estimativa mundial de 33,1 milhões de episódios e 3,2 milhões de internações hospitalares por infecções respiratórias agudas associadas ao VSR em crianças menores de cinco anos (7). No Brasil, segundo o Boletim InfoGripe da Fiocruz, o VSR foi responsável por 9,4% dos casos notificados de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) e 0,8% dos óbitos por SRAG até a 43ª semana epidemiológica de 2022 (9).

Os grupos reconhecidos como de maior risco de doença grave associada ao VSR incluem bebês prematuros, bebês com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) e bebês com cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa (10). No geral, a taxa de hospitalização por VSR

em bebês prematuros tende a ser cerca de 10 vezes maior do que a taxa de bebês a termo (5). Nos últimos anos, observou-se a redução da mortalidade de recém-nascidos de muito baixo peso devido aos avanços nos cuidados intensivos, porém essa população continua apresentando alto risco de reinfecção após a alta da unidade da terapia intensiva neonatal (11). Cerca de metade dos recém-nascidos de muito baixo peso são reinternados em seu primeiro ano de vida e cerca de 25% no segundo ano (12), sendo a causa mais comum, a infecção respiratória pelo VSR (13).

Atualmente, o único agente imunizante disponível para a população de alto risco para doença grave decorrente da infecção pelo VSR é o palivizumabe, anticorpo monoclonal neutralizante do vírus, que tem por objetivo prevenir a doença grave por VSR (10). O medicamento se mostrou seguro e eficaz na redução da ocorrência de internação hospitalar associada ao VSR (3,14). Sua administração deve ser feita mensalmente por via intramuscular, por até cinco meses durante o período sazonal do VSR. O palivizumabe promove proteção que depende inteiramente da meia-vida do anticorpo no hospedeiro, sem ativar o sistema imunológico ou induzir à memória imunológica, e por isso, a necessidade da administração periódica (15).

Estudos recentes que analisaram evidências do mundo real verificaram um aumento do risco de hospitalização entre bebês prematuros nascidos entre 29 e 34 semanas de IG, em relação aos bebês a termo, e concluíram que esse aumento poderia estar associado à restrição de uso do palivizumabe nesta população (16–21). Em 2018, a Associação Nacional Perinatal dos Estados Unidos recomendou o uso do palivizumabe em todas as crianças prematuras com IG ≤ 32 semanas e idade < 6 meses, além de bebês entre 32 e 35 semanas de IG com fatores de risco identificados (22).

No Brasil, o palivizumabe foi incorporado no SUS em 2013 com indicação de uso em bebês prematuros com IG ≤ 28 semanas no primeiro ano de vida e crianças com idade ≤ 2 anos que apresentem doença pulmonar crônica da prematuridade ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada (23). A Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), em suas diretrizes para o manejo da infecção causada pelo VSR, indica o uso do palivizumabe para prematuros nascidos entre 29 e 31 semanas e seis dias de IG e < 6 meses de idade em detrimento da recomendação do Ministério da Saúde (24). A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) inclui em seu calendário de imunização de prematuros a mesma recomendação indicada pela SBP (25). Com base nessas recomendações, as Secretarias de Saúde dos estados do Paraná, e do Distrito Federal disponibilizam o uso estendido do medicamento para crianças com IG < 32 semanas e a Secretaria de Saúde da Bahia para crianças com IG < 33 semanas (26–28).

3. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

A proposta de incorporação apresentada neste dossiê refere-se à ampliação do uso do palivizumabe no SUS a fim de incluir na população alvo crianças prematuras nascidas de 29 a 31 semanas e seis dias de IG e com idade ≤ 6 meses.

O palivizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado, produzido por tecnologia de DNA recombinante, composto de 95% de sequências de aminoácidos humanos e 5% de murinos. Ele é um inibidor da proteína F do VSR destinado à prevenção de doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em pacientes pediátricos com alto risco para a doença. O palivizumabe foi inicialmente licenciado nos Estados Unidos, em 1998, e na Europa e Brasil em 1999, sendo que desde 2013 encontra-se incorporado no SUS (29).

As informações abaixo, relatadas no Quadro 1, nas contraindicações, nos cuidados e precauções e eventos adversos estão de acordo com a bula do medicamento (30).

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da tecnologia.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Palivizumabe
Nome comercial	Synagis®
Apresentação	Solução injetável de 100 mg/mL em frasco-ampola para dose única, contendo 0,5 mL ou 1,0 mL de solução.
Detentor do registro	Astrazeneca do Brasil LTDA (60.318.797/0001-00)
Fabricante	Fabricado por: Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - Biberach – Alemanha Embalado por: Abbvie S.r.L. Campoverde di Aprilia – Itália Importado por: AstraZeneca do Brasil Ltda. Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000 CNPJ 60.318.797/0001-00
Registro na Anvisa	1161802860013 e 1161802860021
Indicação aprovada na Anvisa	Uso em crianças prematuras (com menos de 35 semanas de idade gestacional), em crianças portadoras de displasia broncopulmonar sintomática e em portadores de cardiopatia congênita hemodinamicamente significativa menores de 2 anos de idade.
Indicação proposta	Uso em crianças até os seis meses de idade, nascidas prematuras com idade gestacional de 29 a 31 semanas e seis dias.
Posologia e Forma de Administração	O palivizumabe deve ser administrado na posologia de 15 mg/kg, uma vez por mês durante períodos de risco de VSR previstos na comunidade. Ele deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular utilizando técnica asséptica. A administração de volumes superiores a 1 mL deve ser feita em doses divididas.

Patente	Não se aplica / Patente expirada
----------------	----------------------------------

Fonte: Bula do Synagis®.

Contraindicações:

O medicamento é contraindicado para uso em adultos. Ele também não deve ser utilizado em crianças com histórico de reação grave de hipersensibilidade anterior ao palivizumabe, a outros componentes da fórmula ou outros anticorpos monoclonais humanizados.

Cuidados e precauções:

Medicamentos para o tratamento de reações graves de hipersensibilidade (alergia), incluindo anafilaxia e choque anafilático, devem estar disponíveis para uso imediato quando da administração de palivizumabe.

Se uma reação grave de hipersensibilidade ocorrer, a terapia com palivizumabe deve ser descontinuada. Assim como outros agentes administrados nesta população, se uma reação de hipersensibilidade moderada ocorrer, deve-se ter cautela na readministração do palivizumabe.

Como com qualquer injeção intramuscular, o palivizumabe deve ser administrado com cuidado em pacientes com trombocitopenia (diminuição no número de plaquetas no sangue) ou qualquer distúrbio de coagulação.

Infecção aguda ou doença febril moderadas a grave podem ser motivos para atraso no uso do palivizumabe, a menos que, na opinião do médico, a suspensão do uso do medicamento implique risco maior. Uma doença febril leve, como infecção respiratória leve do trato superior, normalmente não é motivo para adiar a administração do palivizumabe.

Idosos: palivizumabe não é indicado para uso em idosos.

Gravidez e lactação: O palivizumabe não é indicado para uso adulto e não foram conduzidos estudos de toxicidade reprodutiva. Não é conhecido se o palivizumabe pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas. O palivizumabe não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Interações medicamentosas, alimentares e com testes laboratoriais: Não foram conduzidos estudos formais de interação medicamentosa por potencial de significância clínica, entretanto, não foram descritas interações até o momento. Como o anticorpo monoclonal é específico para VSR, não se espera que o

palivizumabe interfira com a resposta imunológica às vacinas, incluindo vacinas de vírus vivos. O palivizumabe pode interferir em alguns testes de diagnóstico de VSR, como detecção de antígenos e cultura celular. Portanto, os resultados destes testes devem ser interpretados com cautela e em conjunto com achados clínicos para guiar decisões médicas.

Eventos adversos:

A maioria das reações adversas foram passageiras e com gravidade leve a moderada.

Os eventos adversos possivelmente relacionados ao palivizumabe relatados durante estudos clínicos foram:

- Reação muito comum (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): rash (erupção cutânea), pirexia (elevação da temperatura do corpo).
- Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): reação no local da injeção.

Nenhum óbito ou evento adverso considerado relacionado ao palivizumabe foi relatado em estudo de dose prolongada. Além disso, em estudo clínico não foram relatadas reações de reatividade relacionadas a eventos adversos e não foram identificadas relações entre a presença de anticorpos antipalivizumabe e eventos adversos.

Reações adversas não solicitadas notificadas no período pós-comercialização incluem trombocitopenia, convulsão, urticária, anafilaxia, choque anafilático e em alguns casos, foram relatadas fatalidades. Nestes casos, estimar o risco ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao palivizumabe não foi possível.

3.1 Preço proposto para incorporação

Quadro 2. Preço proposto para a tecnologia.

Apresentação	Preço do contrato nº 209/2022 com o MS ¹	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 18% ²	Preço praticado em compras públicas (SIASG) ³
Palivizumabe, Solução injetável de: 100 mg/mL: solução injetável em frasco-ampola para dose única contendo 1,0 mL de solução	R\$ 2.676,88	R\$ 4.442,40	R\$ 2.677,10

1. Preço apresentado no contrato com o Ministério da Saúde nº 209/2022.;

2. Lista de preços de medicamentos - Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG) ICMS 0%, da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED);

3. Média ponderada das compras realizadas nos últimos 18 meses pelo Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, conforme SIASG, via Banco de Preços em Saúde (BPS).

4 RELEVÂNCIA DO PROBLEMA

Os vírus respiratórios são a principal causa de infecção do trato respiratório inferior e hospitalização em bebês e crianças pequenas, sendo que, para essa população, o VSR é o principal agente infeccioso. O palivizumabe é o único imunoprolático aprovado para a prevenção de doença grave do trato respiratório causada pelo VSR em populações pediátricas e de alto risco (10). São administradas até cinco doses, com intervalos de 30 dias entre cada uma, nos meses das temporadas de VSR ocorridas durante o primeiro ano de vida da criança. No Brasil, já há a incorporação no SUS do medicamento para parte da população de alto risco, como bebês prematuros ≤ 28 semanas e seis dias de IG até um ano de idade e crianças até dois anos com doença pulmonar crônica da prematuridade ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada (23). Entretanto, a população de prematuros ≤ 6 meses de idade e com IG entre 29 e 31 semanas e seis dias não está contemplada pela incorporação. Estudos observacionais internacionais evidenciaram um aumento no risco de hospitalização de bebês prematuros com 29 a 34 semanas de IG em relação aos bebês nascidos a termo que coincide temporalmente com a diminuição do uso do palivizumabe (16–21).

Apesar dos avanços recentes nos cuidados neonatais, a doença respiratória grave causada por VSR continua a causar morbidade significativa em prematuros nascidos entre 29 e 31 semanas e seis dias de IG (31). A hospitalização de lactentes por infecção pelo VSR frequentemente envolve cuidados intensivos, e boa parte deles requer ventilação invasiva, contribuindo ainda mais para os altos custos e morbimortalidade associados à doença (7). A utilização do palivizumabe nessa população de prematuros pode reduzir o número de hospitalizações e os custos associados à doença.

5 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

5.1 Pergunta de pesquisa

O presente relatório foi elaborado com o objetivo de analisar as evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do palivizumabe para prevenção da infecção por VSR em crianças prematuras com IG de 29 a 31 semanas e seis dias, na perspectiva do SUS.

A pergunta de pesquisa, com base no acrônimo PICO (Quadro 3), contribuiu para a elaboração da estratégia de busca utilizada para identificação de estudos nas bases de dados.

Quadro 3. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Crianças nascidas prematuras (idade gestacional entre 29 e 31 semanas e seis dias)
Intervenção	Palivizumabe
Comparador	Placebo, não intervenção ou cuidado padrão.
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	Eficácia e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas com ou sem metanálises e ensaios clínicos randomizados

Pergunta: “O uso do palivizumabe para prevenção da doença respiratória grave causada pelo vírus sincicial respiratório é seguro e eficaz em crianças com até seis meses de idade e nascimento prematuro entre 29 e 31 semanas e seis dias de idade gestacional?”

5.2 Estratégia de busca

Em uma primeira busca exploratória foi identificada na base de dados da Biblioteca Cochrane uma revisão sistemática recente, datada de outubro de 2021, sobre o uso do palivizumabe para prevenção da infecção pelo VSR em crianças com idade inferior a 2 anos de idade (14). Com intuito de utilizar essa atualizada revisão sistemática do grupo Cochrane como base para uma nova busca, foi realizada uma análise da qualidade metodológica por meio da ferramenta AMSTAR 2¹, um instrumento específico para esse tipo

¹ Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.

de avaliação em revisões sistemáticas. O resultado apresentado foi de uma alta confiança no resultado geral da revisão. A avaliação é apresentada no Apêndice 1 deste dossiê. Considerando esse resultado, optou-se por adotar a estratégia de atualizar esta revisão. Foram utilizadas as estratégias de busca adaptadas para as bases de dados bibliográficas MEDLINE (via Pubmed), EMBASE, Cochrane, Scopus e LILACS (Apêndice 2). Foram considerados os seguintes critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão: Ensaios clínicos randomizados que comparassem o palivizumabe com placebo, nenhuma intervenção ou cuidados padrão e revisões sistemáticas com e sem metanálise que incluíssem a avaliação de crianças nascidas prematuras com IG entre 29 e 31 semanas e seis dias;

Critérios de exclusão: estudos observacionais, resumos de congresso e *pre-prints*.

Foram recuperadas 301 referências, das quais 55 foram excluídas por duplicidade. Um total de 246 foram triadas por leitura do título e resumo e, destas, quatro foram selecionadas para leitura completa. Apenas uma referência foi selecionada, a própria revisão da Cochrane (14). A partir dos estudos incluídos na revisão da Cochrane, foram então selecionados aqueles que incluíram a faixa etária de interesse, ou seja, bebês prematuros nascidos com 29 a 31 semanas e seis dias de IG.

Apenas dois estudos incluíram a população citada: Tavsut et al. (2014) (32) e IMPact-RSV (1998)(33). Além disso, foi realizada uma verificação dos estudos excluídos na revisão da Cochrane, o que resultou na identificação do estudo de Notario et al (2014) (34), uma análise post hoc de subgrupos do ensaio clínico do IMPact-RSV. Apesar deste estudo não ter atendido aos critérios de inclusão da revisão da Cochrane, optou-se por selecioná-lo já que apresentou resultados estratificados pelas faixas etárias de interesse. O fluxograma da seleção das evidências é apresentado na Figura 1.

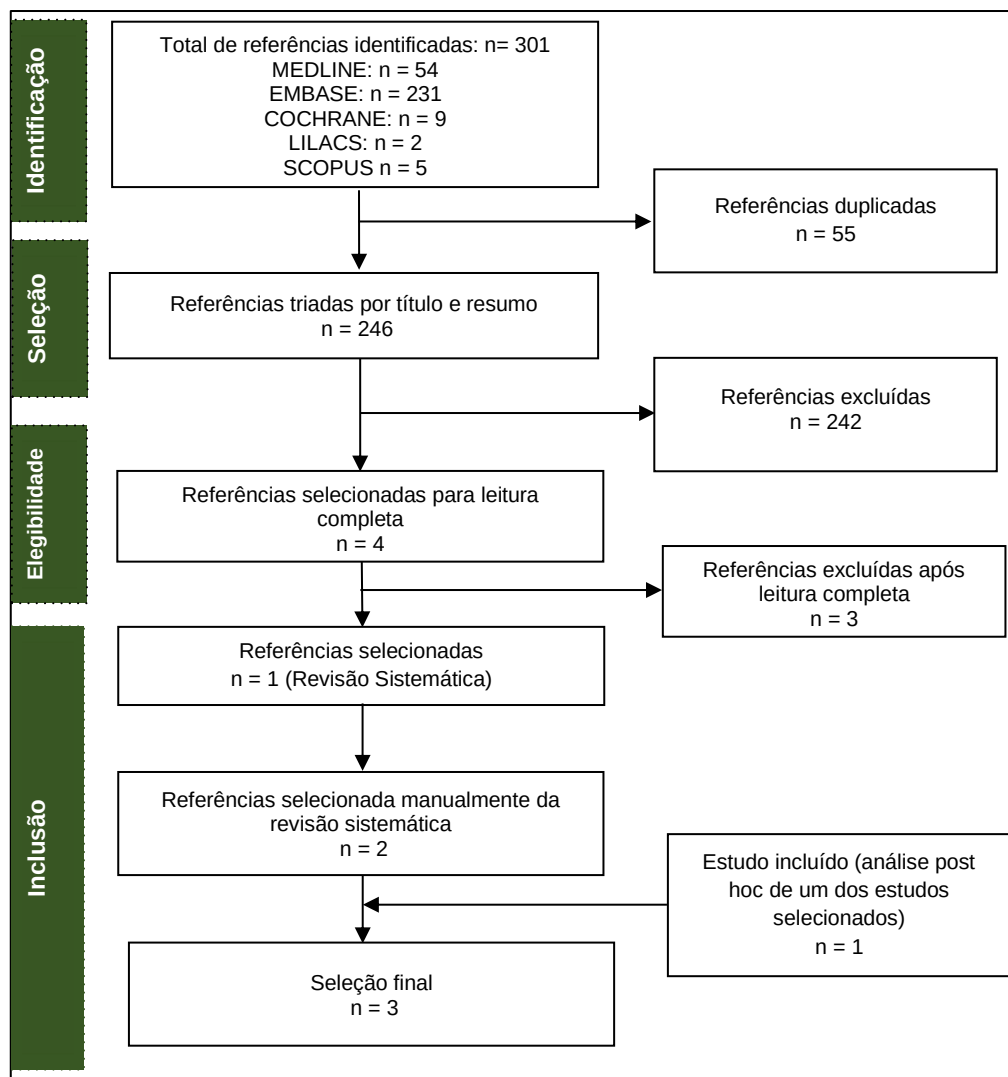


Figura 1. Fluxograma de seleção das evidências

5.3 Descrição dos estudos selecionados

IMpact-RSV, 1998 (33)

O estudo IMpact-RSV é um ensaio clínico randomizado duplo-cego, controlado por placebo, realizado para determinar a segurança e eficácia da profilaxia com palivizumabe na redução da incidência de hospitalização devido à infecção por VSR em crianças de alto risco. O estudo foi conduzido em 139 centros nos Estados Unidos, Reino Unido e Canadá e incluiu 1.502 crianças prematuras (IG ≤ 35 semanas) ou com doença pulmonar crônica da prematuridade (broncodisplasia pulmonar) randomizadas para receber cinco doses intramusculares (mensais) de palivizumabe (15mg/kg) ou quantidade equivalente de placebo. Os pacientes foram acompanhados por 150 dias a partir do início do tratamento.

O desfecho primário investigado foi hospitalização devido à infecção por VSR. Outros desfechos avaliados foram o número de dias da hospitalização, total de dias com suplemento de oxigênio, total de dias

com doença moderada ou grave do trato respiratório inferior, e incidência total de dias em terapia intensiva e ventilação mecânica. As características demográficas e prevalência de fatores de risco para VSR foram semelhantes entre os dois grupos comparados. O estudo mostrou uma redução de 55% na ocorrência de hospitalização por VSR (IC95% 38-72%, $p=0,00004$) no grupo tratado com palivizumabe (10,6% placebo vs 4,8% palivizumabe). Reduções significativas na hospitalização por VSR foram observadas em crianças com broncodisplasia pulmonar (redução de 39%, $p=0,038$) e crianças prematuras sem broncodisplasia (redução de 78%, $p=0,001$). A redução do risco de hospitalização por VSR foi de 47% ($p=0,003$) em crianças com IG < 32 semanas e de 80% ($p=0,002$) em crianças com IG entre 32 e 35 semanas. A média de dias de hospitalização por 100 crianças foi menor no grupo tratado com palivizumabe (62,6 vs 36,4, $p<0,001$), bem como o número de dias com aumento do uso do oxigênio (50,6 vs 30,3, $p<0,001$). Também foi observada menor incidência de internação em UTI no grupo tratado (3% vs 1,3%, $p=0,026$).

Quanto aos eventos adversos, o palivizumabe foi considerado seguro e bem tolerado. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quanto à incidência de eventos adversos (Tabela 1). Ocorreram cinco mortes no grupo placebo (1%) e quatro no grupo do palivizumabe (0,4%), mas nenhuma considerada relacionada ao medicamento.

Tabela 1. Eventos adversos mais frequentemente reportados considerados potencialmente relacionados ao palivizumabe.

	Placebo	Palivizumabe	Valor de <i>P</i>
Febre	3,0%	2,8%	0,870
Nervosismo	2,6%	2,5%	0,865
Reação no local da injeção	1,6%	2,3%	0,444
Diarreia	0,4%	1,0%	0,357
Rash cutâneo	0,2%	0,9%	0,179
Aumento da aspartato-aminotransferase	0,6%	0,5%	0,726
Doença do trato respiratório superior	0,4%	0,5%	1,000
Função hepática anormal†	0,2%	0,3%	1,000
Aumento da alanina-aminotransferase	0,4%	0,3%	0,670
Vômito	0,4%	0,3%	0,670
Tosse	0,2%	0,3%	1,000
Rinite	0,6%	0,3%	0,406

† Refere-se principalmente a elevações de aspartato-aminotransferase e alanina-aminotransferase.

Fonte: IMPact-RSV Study (33)

Notario et al., 2014 (34)

Este estudo é uma análise *post hoc* de subgrupos determinados pela IG que teve por objetivo determinar a eficácia do palivizumabe utilizando como desfecho a taxa de hospitalização relacionada ao VSR. A população avaliada neste estudo foi a de 724 bebês prematuros com idade ≤ 6 meses, mas sem doença pulmonar crônica, e as taxas de hospitalização relacionadas ao VSR foram determinadas em onze subgrupos, dentre eles, o de 29-31 semanas e seis dias de IG.

As características de base dos grupos do palivizumabe (494) e placebo (230) encontravam-se bem balanceadas, no subgrupo que incluiu bebês com IG entre 29 e 32 semanas de IG, a redução de risco relativo (RRR) de hospitalização pelo uso de palivizumabe foi estatisticamente significativa e igual a 79,7% (IC95% 35,7 a 96,9) (Tabela 2).

Tabela 2. Incidência de hospitalização relacionada ao VSR e redução de risco relativo pelo grupo de idade gestacional em crianças prematuras sem displasia broncopulmonar.

IG (semanas)	Placebo (n=230)			Palivizumabe (n=494)			RRR (%)	95% IC*
	n/N	%	95% IC*	n/N	%	95% IC*		
<28	1/17	5,9	0,1-28,7	1/53	1,9	0,0-10,1	67,9	-969,4 a 99,0
<29	4/40	10,0	2,8-23,7	2/102	2,0	0,2-6,9	80,4	-8,3-97,4
28-31†	7/104	6,7	2,7-13,4	4/220	1,8	0,5-4,6	73,0	7,7-95,1
29-30	1/53	1,9	0,0-10,1	0/117	0,0	0,0-3,1	100,0	-564,0 a 100,00
29-31	4/81	4,9	1,4-12,2	3/171	1,8	0,4-5,0	64,5	-64,0 a 95,4
29-32†	9/117	7,7	3,6-14,1	4/256	1,6	0,4-4,0	79,7	35,7-96,9
29-33†	13/143	9,1	4,9-15,0	6/327	1,8	0,7-4,0	79,8	49,0-94,2
32-34†	11/102	10,8	5,5-18,5	4/204	2,0	0,5-4,9	81,8	45,4-96,5
32-35†	11/109	10,1	5,1-17,3	4/221	1,8	0,5-4,6	82,1	45,9-96,6
22-34	6/66	9,1	3,4-18,7	3/119	2,5	0,5-7,2	72,3	-14,1 a 96,3
33-35	6/73	8,2	3,1-17,0	3/136	2,2	0,5-6,3	73,2	-10,8 a 96,4

Notas: *Intervalo de confiança binomial exato de 95%; † diferença estatisticamente significativa entre os grupos de tratamento com palivizumabe e placebo ($P<0,05$).

Abreviações: IC – intervalo de confiança; RRR – redução de risco relativo; VSR – vírus sincicial respiratório.

Fonte: Notario et al., 2014 (34)

Tavsu et al., 2014 (32)

Este é um ensaio clínico randomizado realizado na Turquia que incluiu crianças prematuras com IG <32 semanas. O desfecho avaliado foi a taxa de reinternação dos prematuros que receberam profilaxia com palivizumabe e seu impacto no crescimento e desenvolvimento das crianças. O estudo incluiu crianças com menos de 12 meses de idade e IG até 28 semanas ou crianças com idade menor que seis meses e IG entre

29-32 semanas. Crianças com doença pulmonar crônica, doença cardíaca congênita ou outros problemas de saúde graves, como hemorragia intraventricular, retinopatia, dentre outras, foram excluídas.

Um total de 80 crianças foram randomizadas, sendo 41 no grupo placebo e 39 no do palivizumabe. As características de base estavam bem balanceadas entre os grupos. Foram avaliadas duas temporadas do VSR. No primeiro ano, o risco de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) por VSR foi 3,86 vezes (IC95% 1,47-10,13) maior no grupo controle assim como o risco de hospitalização foi 1,32 vezes (IC95% 1,11-1,57) maior no grupo controle. No 2º ano de acompanhamento, embora o palivizumabe não tenha sido administrado, o risco de infecção por VSR e de internação decorrente da infecção foram maiores no grupo controle: ITRI, OR = 5,24 (IC95% 1,8 a 15,2) e hospitalização OR = 1,32 (IC95% 1,11-1,57).

5.4 Avaliação do risco de viés

O risco de viés foi avaliado com a ferramenta RoB 2 (*Risk of Bias 2*) (35) considerando-se os desfechos risco de hospitalização por VSR, mortalidade e eventos adversos (Figura 2). Como o estudo de Notario et al. (2014) (34) foi uma análise *post hoc* do IMpact-RSV (1998)(33), a análise do risco de viés foi apresentada apenas para os desfechos de interesse do IMpact-RSV.

Em todos os desfechos do estudo IMpact-RSV, o risco de viés foi considerado baixo, mas para o estudo de Tavsü et al. (2014)(32), o risco foi considerado com algumas preocupações porque não explica adequadamente o processo de randomização no estudo (Figura 2). Ainda no estudo de Tavsü et al., não houve uma avaliação específica de mortalidade como desfecho secundário, mas os autores citam que nenhuma criança havia morrido durante o período de acompanhamento do estudo.

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
1A	IMpact-RSV, 1998	Palivizumabe	Placebo	Eventos adversos						
1B	IMpact-RSV, 1998	Palivizumabe	Placebo	Mortalidade (todas as causas)						
2B	Tavsü, 2014	Palivizumabe	Placebo	Mortalidade (todas as causas)						
1C	IMpact-RSV, 1998	Palivizumabe	Placebo	Hospitalização pelo VSR						
2C	Tavsü, 2014	Palivizumabe	Placebo	Hospitalização pelo VSR						

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

Figura 2. Avaliação do risco de viés pela ferramenta *Risk of Bias 2*

5.5 Qualidade geral das evidências

A avaliação da qualidade global do corpo da evidência com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE². O único desfecho em que a ferramenta foi utilizada foi a de hospitalização por VSR e para isso foi realizada uma sumarização dos resultados deste desfecho do estudo de Tavsü et al. (2014) e do IMPact-RSV (1998) (32,33). A Figura 3 apresenta o gráfico de floresta dessa metanálise, com OR=0,14 (IC 95%, 0,04-0,53).

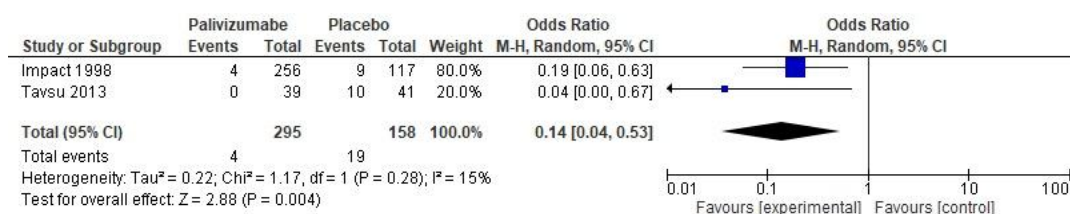


Figura 3. Gráfico de floresta dos resultados de hospitalização por vírus sincicial respiratório

Na avaliação da qualidade da evidência para o desfecho de hospitalização por VSR, a estimativa de efeito foi considerada de alta confiabilidade, com um efeito absoluto de a cada 1.000 crianças que realizassem a profilaxia com o palivizumabe, haveria uma redução de 115 para 53 casos de hospitalização (Quadro 4).

Quadro 4. Avaliação global da qualidade da evidência de acordo com o sistema GRADE

Avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Confiabilidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Palivizumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Hospitalização												

² Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook.

Avaliação							Nº de pacientes		Efeito		Confiabilidade	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Palivizumabe	Placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	4/295 (1.4%)	19/158 (12.0%)	OR 0.14 (0.04 para 0.53)	101 menos por 1.000 (de 115 menos para 53 menos)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

CI: Intervalo de Confiança; OR: Odds ratio

5.6 Evidências complementares

5.6.1 Vírus sincicial respiratório e ocorrência de asma e sibilo

Durante a revisão da literatura, foram encontrados alguns estudos observacionais que analisaram a associação entre a infecção pelo VSR e o desenvolvimento de asma e sibilo recorrente. Apesar de não ser o escopo da revisão de literatura realizada, entendeu-se que o desenvolvimento destas condições é um desfecho importante devido ao impacto na qualidade de vida das crianças, além de estar associado a custos importantes devido ao uso de recursos necessários para controle das condições. Diante disso, descrevem-se a seguir os resultados dos estudos realizados por Simoes et al. (2007) (36) e Henderson et al. (2005) (37) como evidências complementares.

Simoes et al., 2007 (36)

Estudo observacional, prospectivo e multicêntrico, realizado em 27 centros localizados em seis países (Espanha, Alemanha, Holanda, Canadá, Polônia e Suécia) com o objetivo de verificar a hipótese de que o uso do palivizumabe em crianças prematuras, ao melhorar ou prevenir a ITRI precoce por VSR, poderia diminuir a ocorrência de sibilância recorrente posterior. Os pacientes incluídos eram bebês nascidos com IG ≤ 35 semanas. Pacientes com doença pulmonar crônica, condições como cardiopatia congênita, distúrbio renal, hepático ou convulsivo, entre outras, foram excluídos. As crianças foram divididas em grupo tratado (coorte de 191 bebês que receberam palivizumabe e não foram hospitalizados por VSR), e grupo não tratado (coorte de 230 bebês que nunca receberam palivizumabe, sendo 76 que foram hospitalizados por VSR e 154 que não foram). O grupo tratado foi comparado com ambos os grupos não tratados combinados (230) ou só com o não tratado e não hospitalizados por VSR (154). Foram comparadas as taxas de incidência de sibilância recorrente (desfecho primário) e sibilância recorrente diagnosticada por médico (desfecho secundário).

O uso do palivizumabe levou à redução do risco de sibilo recorrente. Quando comparados o grupo tratado com o total de pacientes não tratados (isto é, incluindo pacientes que foram hospitalizados ou não), o RR de hospitalização entre crianças nascidas com IG de 29 a 32 semanas foi de 0,46 (IC95% 0,25 a 0,84). O risco de sibilância recorrente nesta mesma IG também foi menor no grupo tratado comparativamente aos pacientes não tratados que não foram hospitalizados (RR = 0,56 [IC95% 0,28 a 1,09]). Resultados semelhantes foram obtidos para o desfecho de sibilo recorrente diagnosticado por médico (Tabela 3). A análise por regressão logística confirmou que o palivizumabe mantém seu efeito na redução do risco de hospitalização mesmo quando possíveis variáveis de confundimento são ajustadas.

Tabela 3. Efeito da imunoprofilaxia com palivizumabe na sibilância recorrente ou sibilos recorrentes diagnosticados por médico de acordo com a idade gestacional.

	Tratado com palivizumabe	Não tratados com palivizumabe	RR (IC 95%)
Sibilo recorrente			
Grupos não tratados combinados			
>32 semanas IG	2/20 (10%)	20/85 (24%)	0,43 (0,11-1,67)
29 a 32 semanas IG	13/117 (11%)	27/111 (24%)	0,46 (0,25-0,84)
<29 semanas IG	10/54 (19%)	12/34 (35%)	0,52 (0,26-1,08)
Grupo não tratado não hospitalizados			
por VSR			
>32 semanas IG	2/20 (10%)	9/49 (18%)	0,54 (0,13-2,30)
29 a 32 semanas IG	13/117 (11%)	16/80 (20%)	0,56 (0,28-1,09)
<29 semanas IG	10/54 (19%)	10/25 (40%)	0,46 (0,22-0,97)
Sibilo recorrente diagnosticado por médico			
Grupos não tratados combinados			
>32 semanas IG	0/20 (0%)	11/85 (13%)	NS
29 a 32 semanas IG	6/117 (5%)	18/111 (16%)	0,32 (0,13-0,77)
<29 semanas IG	9/54 (17%)	8/34 (24%)	0,71 (0,30-1,66)
Grupo não tratado não hospitalizados			
por VSR			
>32 semanas IG	0/20 (0%)	5/49 (10%)	NS
29 a 32 semanas IG	6/117 (5%)	12/80 (15%)	0,34 (0,13-0,87)
<29 semanas IG	9/54 (17%)	7/25 (28%)	0,60 (0,25-1,42)

RR: risco relativo; IG: idade gestacional; VSR: vírus sincicial respiratório; NS: não significativo; 0/20 indivíduos tratados com palivizumabe apresentaram sibilos recorrentes diagnosticados por médico, resultando em um cálculo de risco relativo não informativo.

Fonte: Simoes et al., 2007 (36)

Henderson et al., 2005 (37)

O estudo de Henderson et al. (2005) avaliou dados de uma grande coorte de base populacional de nascimentos (*Avon Longitudinal Study of Parents and Children*) do Reino Unido com o objetivo de comparar desfechos em saúde entre crianças que foram ou não hospitalizadas nos primeiros 12 meses de vida devido à bronquiolite comprovadamente causada por VSR. Os desfechos avaliados foram a prevalência de sibilo em duas idades (30 a 42 meses e 69 a 81 meses), prevalência cumulativa de asma diagnosticada por médicos aos 91 meses de idade e atopia identificada por teste cutâneo aos sete anos de idade. Modelos de regressão logística multivariada foram usados para calcular as razões de chances (OR, do inglês *odds ratio*) ajustadas por possíveis fatores de confundimento como peso ao nascer, sexo da criança, estação do ano ao nascimento, idade materna, problemas na gravidez, histórico médico materno, dentre outros.

O estudo incluiu 14.062 nascimentos, sendo analisados 9.922 bebês aos 42 meses, 7.278 aos 81 meses, 8.112 aos 91 meses e para 6.425 crianças aos 7 anos. A Tabela 4 apresenta os resultados obtidos. Verificou-se associação estatisticamente significativa entre a bronquiolite causada por VSR e o desenvolvimento de sibilo e asma na coorte analisada, porém não foi verificada associação com o desenvolvimento de atopia.

Tabela 4. Análise dos desfechos sibilo, asma e atopia em crianças hospitalizadas por bronquiolite causada por VSR até os 12 meses de idade.

	VSR	Controle	<i>Odds ratio</i> *	95% IC	p
Sibilo reportado 30-42 meses	27/96 (28,1%)	1283/9826 (13,1%)	2,3	1,3 – 3,9	0,002
Sibilo reportado 69-81 meses	14/62 (22,6%)	694/7216 (9,6%)	3,5	1,8 – 6,6	0,0001
Asma (diagnóstico médico) 91 meses	28/73 (38,4%)	1613/8039 (20,1%)	2,5	1,4 – 4,3	0,002
Atopia no teste cutâneo aos 7 anos	7/48 (14,6%)	1319/6377 (20,7%)	0,7	0,2 – 1,7	0,4

VSR: vírus sincicial respiratório; IC: intervalo de confiança

**Odds ratio* ajustados para peso ao nascer, parto pré-termo, estação do ano ao nascimento, duração da amamentação, paridade materna, sexo da criança, idade materna, qualificações educacionais materna, moradia durante a gravidez, fumo durante a gestação e histórico materno de asma.

Fonte: Henderson et al., 2005 (37)

5.6.2 Qualidade de vida de crianças com asma

Com o objetivo de atender às recomendações do guia para mensuração de utilidades em análises econômicas no Brasil (38) foi realizada uma revisão rápida da literatura a fim de identificar estudos que mensuraram a qualidade de vida de crianças com asma. A escolha deste parâmetro se deu diante de sua relevância para o modelo econômico proposto.

A busca foi realizada na base de dados Medline (via Pubmed) e resultou na identificação de 9.572 estudos. Tendo em vista o grande número de estudos identificados, adotou-se a estratégia de selecionar apenas revisões sistemáticas. Com isso, 469 revisões sistemáticas foram selecionadas para triagem por título e resumo. Destas, 26 foram selecionadas para leitura do texto completo, o que resultou na seleção final de

quatro revisões sistemáticas. A estratégia de busca utilizada e o fluxograma PRISMA de seleção dos estudos encontram-se no Apêndice 3.

Pode-se observar que a maioria dos estudos sobre utilidade em pacientes com asma são realizados com adultos ou pacientes com idade a partir dos 12 anos e uma minoria avalia apenas a população pediátrica. A heterogeneidade entre os estudos é grande quanto à idade das crianças, condição avaliada (gravidade da asma, refratariedade ao tratamento, dentre outros), ao tipo de tratamento oferecido às crianças e aos instrumentos utilizados para avaliar a qualidade de vida, dentre outros. Na maioria dos estudos, é utilizada a escala AQLQ, que não reporta utilidade diretamente e, por isso, requer o mapeamento para escalas de utilidade como por exemplo o EQ-5D. Estes fatores contribuem para a grande variação nos valores de utilidade encontrados na literatura e dificultam o cálculo de medidas sumárias por meio de metanálises.

Na Tabela 5 são apresentados os valores de utilidade para crianças com asma identificados nos estudos selecionados. A descrição dos estudos encontra-se no Apêndice 4.

Tabela 5. Valores de utilidade de asma em crianças relatadas nos estudos selecionados na revisão

Estudo	Tipo Condição	Instrumento	QoL	Mapeamento*
Revisão sistemática de Jiang et al (2021) (39)				
Gerald et al (2012) (40)	Asma leve	PAHOM	0,96 ± 0,08	NA
	Asma moderada		0,95 ± 0,09	
	Asma grave		0,91 ± 0,12	
Revisão sistemática de Snoswell et al (2021) (41)				
Cham et al. (42)	Asma persistente	AQLQ	6,0 ±1,1	0,93
Cham et al. (43)	Asma persistente	AQLQ	6,6 ± 0,4	0,87
Deschildre et al.(44)	Asma grave não controlada	AQLQ	4,2 (3,7-4,8)	0,37
Rikkers-Mutsaerts et al. (45)	Asma persistente não controlada	AQLQ	5.68 (2.87-7.0)	0,84
Revisão sistemática de Roncada et al (2020) (46)				
Burks et al. (47)	Asma aguda e asma refrataria	PAQLQ	4,3	0,55
Bushnell et al. (48)	Asma	PAQLQ	5,4	0,73
Erickson et al. (49)	Asma	PAQLQ	4,9	0,65
Juniper et al. (50)	Asma aguda e asma refrataria	PAQLQ	4,3	0,55
Minard et al. (51)	Asma	PAQLQ	5,4	0,73
Minard et al.(52)	Asma	PAQLQ	4,9	0,65
Ovšonková et al. (53)	Asma	PAQLQ	5,1	0,68
Szabo et al.(54)	Asma	PAQLQ	5,9	0,82
Tibosch et al.(55)	Asma	PAQLQ	5,9	0,82
van Gent et al.(56)	Asma	PAQLQ	5,3	0,72
Williams et al. (57)	Asma	PAQLQ	6,6	0,93
Ahmed et al.(58)	Asma	PAQLQ	6,5	0,92
Ducret et al. (59)	Asma	PAQLQ	6,2	0,87
Fleming et al.(60)	Asma	PAQLQ	4,8	0,63
Halterman et al.(61)	Asma	PAQLQ	4,9	0,65
Lang et al.(62)	Asma	PAQLQ	6,2	0,87
Meza et al.(63)	Asma grave	PAQLQ	5,3	0,72
Nair et al(64)	Asma	PAQLQ	4,8	0,63
Almomani et al. (65)	Asma	PAQLQ	5,4	0,73
Ammari at al. (66)	Asma	PAQLQ	4,6	0,60
Berger et al. (67)	Asma	PAQLQ	4,7	0,62
Cano-Garcinuño et al.(68)	Asma	PAQLQ	4,7	0,62
Kamps et al.(69)	Asma	PAQLQ	4,3	0,55
Lenney et al. (70)	Asma persistente	PAQLQ	5,9	0,82
Liu et al.(71)	Asma	PAQLQ	5,8	0,80
	Asma persistente não controlada	PAQLQ	5,2	0,70
Moreira et al. (72)	Asma não controlada	PAQLQ	4,6	0,60
Murray et al. (73)	Asma	PAQLQ	5,1	0,68
Strunk et al. (75)	Asma alérgica persistente	PAQLQ	5,5	0,75
van Bragt et al. (76)	Asma grave	PAQLQ	5,6	0,77
Voorend-van Bergen et al. (77)	Asma	PAQLQ	5,6	0,77
Voorend-van Bergen et al. (78)	Asma moderada a grave	PAQLQ	6,6	0,93
Yun et al. (79)	Asma	PAQLQ	6,2	0,87
Revisão sistemática de Ehteshami-Afshar et al. (2019) (80)				
Gerald et al. (81)	asma sintomática controlada	AQLQ	0,90 (0,84-0,96)	NA
referenciando Chiou et al. (82)	asma em recuperação após exacerbação		0,70(0,64-0,76)	
Suzuki et al. (83)	asma grave não controlada	Mapeamento	0,687	NA
referenciando Braunstahl et al. (84)		AQLQ		
Rodriguez-Martinez et al. (85)	Asma sem sintomas	Standard gamble	0,989	NA
	asma sintomática controlada		0,705	
	asma exacerbada		0,275	

*Calculado usando a fórmula: Utilidade = (AQLQ-1) / 6

Fonte: Tsuchiya et al, 2002 (86))

6 AVALIAÇÃO ECONÔMICA NA PERSPECTIVA DO SUS

6.1 Objetivo

Avaliar a relação entre os custos e a efetividade da profilaxia de infecção grave pelo vírus sincicial respiratório em crianças prematuras nascidas com idade gestacional entre 29 e 31 semanas e seis dias e $\leq$ seis meses de idade. A análise foi feita na perspectiva do SUS.

No sentido de aumentar a transparência do modelo desenvolvido, empregou-se a metodologia e aspectos preconizados pelas Diretrizes Metodológicas de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde (87). O Quadro 5 resume os aspectos gerais utilizados na elaboração do modelo.

Quadro 5. Resumo dos pressupostos e características do modelo

Pressuposto	Indicação
População em estudo e Subgrupos	Pacientes com IG entre 29 e 31 semanas e seis dias e $\leq$ seis meses de idade
Desfecho	Internação (enfermaria e UTI), Sequela de Asma, Qualidade de vida (QALY) e Morte
Horizonte temporal	6 anos
Taxa de desconto	5%
Perspectiva da análise	SUS
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos diretos médicos de internações e sequelas de Asma
Método de modelagem	Árvore de Decisão
Pressupostos do modelo	Todos os pacientes que desenvolverem asma ficarão com essa sequela até os seis anos de idade. Por essa razão, optou-se por um modelo simplificado em árvore de decisão
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística (Diagrama de Tornado) e probabilística (Gráfico de Dispersão)

Horizonte temporal

Foi construída uma árvore de decisão (Figura 4) que calculou o somatório de custos e efetividades dos pacientes ao longo de seis anos de vida. Foi considerado que após o primeiro ano, os pacientes que desenvolvem sequelas permanecem com elas até completar seis anos de idade. Por essa razão, optou-se por não construir um modelo estocástico com estados de transição (cadeias de Markov), já que não seriam consideradas transições do estado de sequelas de asma para qualquer outro estado ao longo de todos os anos. Uma simplificação com árvore de decisão que considera o somatório dos custos e efetividades ao longo dos anos atende o objetivo da análise.

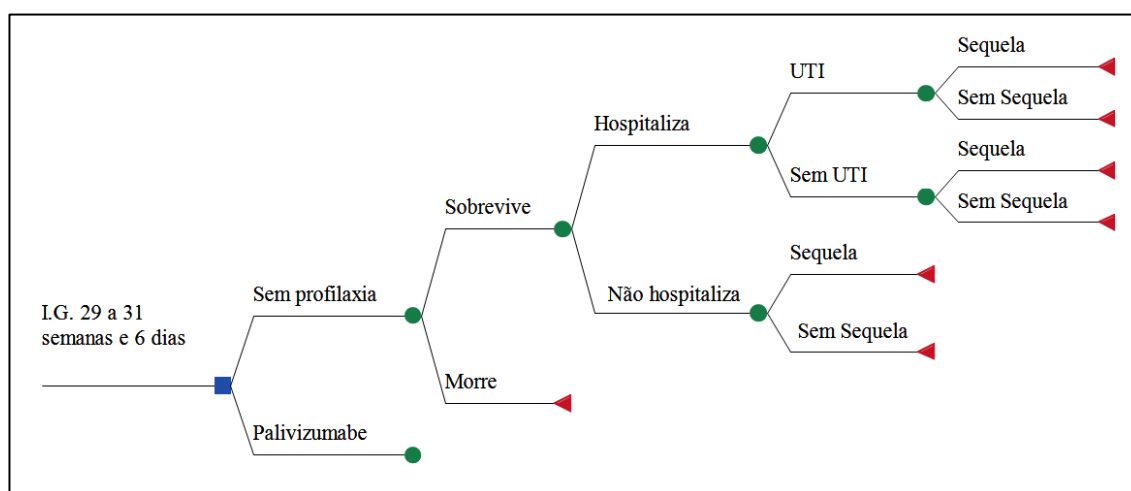


Figura 4. Representação esquemática da árvore de decisão do modelo.

Taxa de desconto

Apesar do modelo ser desenhado no formato de árvore de decisão, o somatório dos custos e efetividades ocorridos nos seis anos de horizonte, foram devidamente descontados a uma taxa de 5% por ano e somados para serem inseridos na árvore.

Intervenção e comparadores

O uso do palivizumabe na população do estudo (IG de 29 a 31 semanas e seis dias) foi comparado com não usar nenhuma profilaxia nessa mesma população.

Desfechos de efetividade

Os desfechos clínicos considerados foram as hospitalizações em enfermaria e UTI, bem como o desenvolvimento de sequelas de asma e sibilos que se prolongariam até os seis anos de idade. A revisão da literatura encontrou dados de análises de subgrupo do estudo pivotal (IMPact-RSV) mostrando a proporção de internação especificamente para a população estudada. Foi calculada a probabilidade de internação em UTI de quem estava na enfermaria utilizando os dados do estudo IMPact-RSV. O estudo continha essa informação apenas para pacientes com IG menor que 35 semanas. Não foi encontrada na literatura a proporção de pacientes em UTI para a população exata da demanda (29 a 31 semanas e seis dias). Assim, o número de pacientes e eventos do estudo de Notario et al. (2014) (34) foi utilizado como base para o cálculo da estimativa pontual e dos intervalos de confiança da internação em UTI utilizando as estimativas do IMPact-RSV (33) para a população geral de prematuros. Eventos mais raros como esse precisam de uma amostra maior para serem detectados, e ao englobar uma população com idade gestacional maior e teoricamente menos vulnerável, a estimativa é conservadora para o modelo, já que o medicamento evita internações.

As informações sobre mortalidade foram extraídas de uma revisão sistemática (88) que apresentava dados de pacientes com IG menor que 32 semanas presentes no estudo IMPact-RSV (33). Essa revisão não apresenta dados de intervalo de confiança para o evento de mortalidade. Como o evento é raro, a amostra é pequena para calcular a magnitude e um intervalo de confiança adequado. Desse modo, no modelo foi utilizado para o cálculo a variação de mais ou menos 20% a estimativa pontual e na Tabela 6 foi apresentado o intervalo de confiança para a população geral de prematuros (< de 35 semanas). A proporção de pacientes que desenvolve asma foi extraída de um estudo que avaliou pacientes com e sem uso do palivizumabe e que haviam passado ou não por uma internação nos dois anos de seguimento após a administração do medicamento. Todas essas probabilidades foram inseridas de forma probabilística no modelo no formato de distribuições Beta.

Tabela 6. Probabilidades de transição calculadas para inputs do modelo

Probabilidade	Valor médio (%)	Intervalo (IC95%)	Referência
Hospitalização sem profilaxia	4,9%	1,3% - 12,16%	Notario, 2014 (34)
Hospitalização palivizumabe	1,8%	0,3% - 5%	Notario, 2014 (34)
UTI sem profilaxia	50%	6% - 93%	Notario, 2014 (34); IMPact 1998 (33)
UTI palivizumabe	66%	9% - 99%	Notario, 2014 (34); IMPact 1998 (33)
Asma sem hospitalização	17,5%	16,7% - 18,3%	Henderson, 2005 (37)
Asma com hospitalização	34%	23,9% - 45,3%	Henderson, 2005 (37)
Morte sem profilaxia	1,61%	0,2% - 5,7%	Checchia, 2011 (88); IMPact 1998 (33)
Morte com palivizumabe	0,36%	0,01% - 1,97%	Checchia, 2011 (88); IMPact 1998 (33)

Dados de Utilidade

Diante do volume de literatura encontrado e a impossibilidade de metanalisá-los dada a heterogeneidade das populações, foi escolhido para *input* do modelo um trabalho que desenvolveu uma medida multi-atributo para medir a qualidade de vida dos pacientes pediátricos com asma através de estimativas direta, como a escala visual analógica (EVA) e o método *standard gamble* (82). Esse estudo apresentou como resultado um valor de qualidade de vida intermediário em relação aos valores encontrados na revisão, o que contribuiu para a sua escolha, somado a possibilidade de o valor ser trabalhado na análise de sensibilidade e captar a variação existente encontrada na literatura de maneira mais uniforme. A utilidade de pacientes que não desenvolveram sequelas foi extraída de estudo que avaliou a utilidade global da população brasileira (89). Os valores foram variados em mais ou menos 20% na análise de sensibilidade e inseridos de forma probabilística no modelo como distribuição Beta (Tabela 7). Além disso os valores inseridos foram descontados em 5% ao ano dado o horizonte de seis anos da análise.

Como o impacto da perda de utilidade durante o período internado (em torno de sete dias) é pequeno diante do horizonte de seis anos, optou-se por não incluir a perda de utilidade de pacientes internados. Essa escolha metodológica é conservadora dado que o medicamento evita internações.

Tabela 7. Valores de utilidades inseridos no modelo

Utilidade	Valor médio	Intervalo	Referências
Asma	0,69	±20%	Chiou, 2005 (82)
População geral	0,88	±20%	Santos, 2021 (89)

Dados de Custo

Foram contabilizados os custos diretos médicos envolvidos no tratamento da infecção com o vírus sincicial respiratório e suas sequelas, além dos custos envolvendo a aquisição do palivizumabe. Os custos diários de hospitalização e de UTI foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP). O procedimento 03.03.14.014-3 TRATAMENTO DE INFECÇÕES AGUDAS DAS VIAS AÉREAS INFERIORES foi usado para estimar o custo da diária de internação por infecção pelo vírus sincicial respiratório. Já o custo da diária da UTI foi estimado pelo procedimento 08.02.01.015-6 – DIÁRIA DE UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA EM PEDIATRIA.

O número médio de dias de internação em enfermaria e UTI foi extraído de um estudo de coorte (90). Para enfermaria, a estadia média foi de sete dias com desvio padrão de 9,5. Já para internação em UTI, a média foi de 5,4 dias com desvio padrão de 3,2. Todos esses custos foram inseridos de forma probabilística no modelo como distribuições Gamma. Os custos extraídos da tabela do SIGTAP representam apenas o repasse federal para custeio da assistência hospitalar e podem estar subestimados, uma vez que parte do custo real da assistência é complementado pelo orçamento dos próprios estados e municípios. Como o objetivo da profilaxia é evitar internações, a escolha metodológica de usar o custo do SIGTAP é conservadora. Para estressar os dados e torná-los mais realistas, na análise de sensibilidade foi inserido no limite superior um valor de 2,8 vezes a estimativa pontual, segundo a suposição de ser esse o real valor em relação a tabela do repasse federal segundo outros relatórios da CONITEC e o documento Contas do SUS (91–93). Essa informação é a mais precisa diante da ausência de dados na literatura.

O custo de tratamento da asma foi retirado de um estudo que mediu o custo direto da asma no Brasil em dólares (94). O estudo foi realizado no hospital da Universidade Federal de São Paulo, com pacientes atendidos consecutivamente na emergência. Foram incluídos 45 pacientes com asma controlada e 45 pacientes com asma descontrolada. Os custos foram coletados por seis meses de tratamento e incluíram medicamentos, visitas a emergências, hospitalização, e internações em UTI calculados com base nas tabelas de reembolso do SUS. Foram considerados para a análise os valores relativos à asma descontrolada, já que

as sequelas de asma foram consideradas em maior proporção nos pacientes que sofreram internação pela infecção por VSR e, portanto, seriam mais vulneráveis. Os custos semestrais do estudo foram ajustados para um ano e para o dólar com cotação de 5,2 BRL = 1 USD.

Tabela 8. Valores das variáveis relacionadas a custos do modelo

Parâmetro	Custo	Sensibilidade	Referência
Custo da diária de enfermaria	R\$ 187,13	±20%	SIGTAP
Tempo médio de enfermaria (dias)	7	±20%	Forbes, 2010 (90)
Custo diário de UTI	R\$ 600,00	±20%	SIGTAP
Tempo médio de UTI (dias)	5,4	±20%	Forbes, 2010 (90)
Custo do frasco do palivizumabe	R\$ 2.676,88	±20%	SIGTAP

O preço proposto para a incorporação foi extraído do contrato com o Ministério da Saúde nº 209/2022. O valor e a apresentação constam no Quadro 2. Vale ressaltar que palivizumabe é um medicamento isento de ICMS.

Análise de sensibilidade

Foi construída uma análise de sensibilidade determinística onde os parâmetros do modelo foram variados de acordo com os intervalos de confiança encontrados na literatura. Para os parâmetros em que essa faixa de valores não estava disponível, foi estabelecida uma faixa de valores de ±20% do valor base. Assim, foi possível construir um Diagrama de Tornado e verificar o impacto das variáveis no modelo.

Uma análise de sensibilidade probabilística também foi realizada onde distribuições de valores foram inseridas para cada parâmetro. Foram escolhidas distribuições Gamma para custos, distribuições Betas para probabilidades, e essas foram parametrizadas pelo intervalo de confiança encontrado na literatura. Para o número de dias de internação foi utilizado a distribuição uniforme. Foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem para a construção de um gráfico de dispersão que foi comparado a um valor de limiar de custo-efetividade de R\$120.000/QALY, por se tratar de doenças que acometem crianças, como orientado pelo documento publicado pelo Ministério da Saúde sobre o uso de limiares de custo-efetividade para decisões em saúde (95).

6.2 Resultado da análise de custo-efetividade

A análise mostrou que a profilaxia com palivizumabe apresentou maior custo incremental de R\$ 4.981,52 e uma efetividade incremental de 0,06 QALYs quando comparado a coorte simulada que não fez uso da profilaxia. Esses dados indicam uma razão de custo-efetividade incremental de R\$81.045,38/QALY (Tabela 9).

Tabela 9. Custo e efetividade incremental do uso do palivizumabe em prematuros com IG de 29 a 31 semanas e seis dias

	Custos (R\$)	QALY	Efetividade Incremental (QALY)	Custo Incremental (R\$)	ICER R\$/QALY
Sem profilaxia	1.754,15	4,43			
Palivizumabe	6.735,88	4,49	0,06	4.981,52	81.045,38

A avaliação dos parâmetros na análise de sensibilidade determinística mostrou que o risco de morte por todas as causas em quem não usou palivizumabe e o número de frascos utilizados por pacientes foram as variáveis que mais impactaram o modelo (Figura 5). Em ambos os parâmetros, os valores máximos do ICER atingidos com os intervalos propostos foi de R\$128.951,14/QALY e R\$105.955,94/QALY para número de frascos e o risco de morte por todas as causas em quem não usou palivizumabe, respectivamente (92).

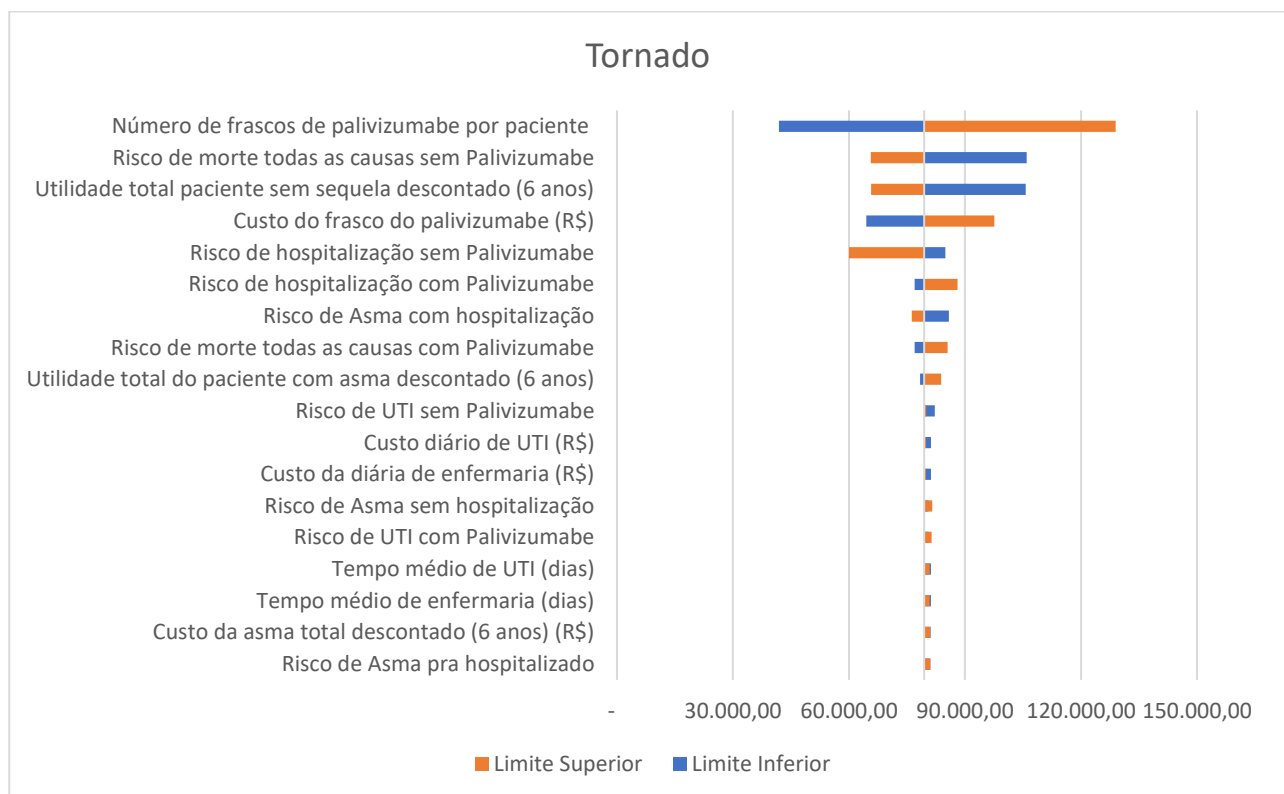


Figura 5. Diagrama de tornado

A revisão de dados de utilidade encontrou um espectro razoavelmente extenso de valores para asma com uma variedade de metodologias. Alguns desses valores vêm de publicações onde a população estudada possui uma utilidade geral da população maior que a brasileira. Considerando as variações de parâmetros testadas para as utilidades no modelo e comparado aos valores encontrados na literatura, pode-se considerar que apesar das variações extensas dos parâmetros de utilidade para asma, a razão de custo-efetividade incremental do modelo não se modifica a ponto de tornar o palivizumabe uma alternativa não custo-efetiva, atingindo valores máximos entre R\$83.861,28/QALY e R\$105.745,12/QALY.

A análise de sensibilidade probabilística construiu um gráfico de dispersão onde 83,6% das simulações resultaram num valor de ICER menor que o limiar de R\$120.000/QALY (Figura 6). A média do valor do ICER para as 1.000 simulações foi de R\$ 87.552,80.

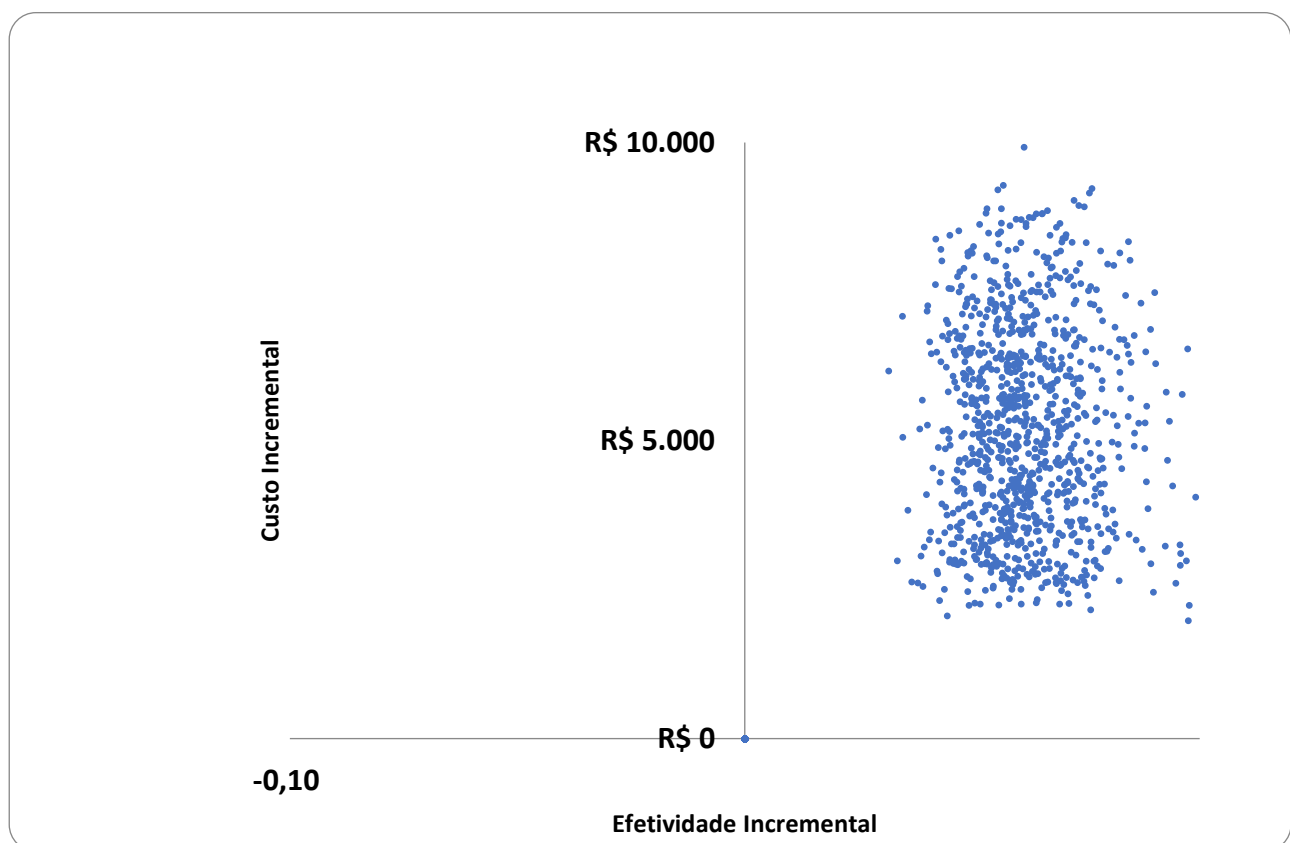


Figura 6. Gráfico de dispersão

Os resultados da avaliação econômica mostram que a inclusão do uso do palivizumabe para a população com IG de 29 a 31 semanas e seis dias é uma decisão que traria benefícios em anos de vida com qualidade a uma razão de custo-efetividade incremental considerada eficiente para o SUS.

7 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Os custos do impacto orçamentário foram estimados com base no número de frascos de palivizumabe necessários para administração do medicamento à população elegível, considerando o *market share*. Os custos evitados pelo uso do palivizumabe foram estimados pela redução de internações hospitalares e redução de casos de asma pós internação hospitalar pelo VSR.

Para estimativa do número de frascos de palivizumabe necessários foram considerados:

- 1) Número de pacientes elegíveis;
- 2) *Market share*;
- 3) Posologia;
- 4) Volume e concentração do palivizumabe por frasco;
- 5) Peso médio em relação à idade gestacional e
- 6) Sazonalidade do VSR.

Pacientes elegíveis

O número de pacientes elegíveis ao palivizumabe foi estimado pelo método epidemiológico. A partir do número de nascidos vivos na faixa etária entre 28 e 31 semanas e seis dias no ano de 2020 (96). Foram excluídos aqueles com menos de 29 semanas (16,2%) (96). Excluídos também aqueles com cardiopatia congênita (0,62%) e displasia broncopulmonar (14%) (96), já contemplados no protocolo atual do Ministério da Saúde de uso do palivizumabe (97).

Deste total de nascidos vivos com idade gestacional entre 29 e 31 semanas e seis dias sem cardiopatia congênita ou displasia broncopulmonar, foram excluídos 16,4% com base na taxa de mortalidade neonatal brasileira para prematuros de acordo com o Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, média aritmética dos anos 2018 (16,6%), 2019 (17,1%) e 2020 (15,4%) (98). Taxas semelhantes foram reportadas por Nobrega et al (99), com 97,3 casos de mortes neonatal precoce, entre 0 e 6 dias, a cada mil nascidos vivos no Brasil em 2018, com idade gestacional entre 28 e 31 semanas, utilizando a mesma base de dados do SIM, e por Almeida B et al. (100), que observaram uma mortalidade de 17,22% entre os nascidos vivos com idade gestacional entre 28 e 31 semanas no Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes (HRSJ) entre janeiro de 2011 a dezembro de 2017.

Para estimativa final dos elegíveis foi ainda aplicada a taxa anual de redução de crescimento populacional nesta faixa etária (3,71%), calculada com base na média entre os anos 2018 e 2020 (96), projetada de maneira constante para os anos 2024 a 2028 (Tabela 10).

Tabela 10. Estimativa epidemiológica do número de elegíveis ao ano

Parâmetros	Ano 2020	Fonte
Nascidos vivos de 28 a 32 semanas	27.837	SINASC (96)
Exclusão < 29 semanas (16,2%)	23.316	SINASC (96)
Estimativa com cardiopatia (0,62%)	145	SINASC (96)
Estimativa com displasia broncopulmonar (14%)	3.264	SINASC (96)
Mortalidade brasileira entre 29-31 semanas (16,4%)	3.265	SIM (98)
Estimativa elegíveis em 2024	14.304	Calculado
Estimativa elegíveis em 2025	13.773	Calculado
Estimativa elegíveis em 2026	13.261	Calculado
Estimativa elegíveis em 2027	12.768	Calculado
Estimativa elegíveis em 2028	12.294	Calculado

SINASC: Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos

Market share

O *market share* foi estimado considerando a cobertura atual de palivizumabe no SUS (70%) entre os atuais elegíveis, sendo aplicada a taxa inicial de 30%, com progressão de 10% ao ano para chegar aos 70% em cinco anos (23).

Posologia

De acordo com o protocolo de uso elaborado pela Conitec, “A posologia recomendada de palivizumabe é 15 mg/kg de peso corporal, administrados uma vez por mês durante o período de maior prevalência do VSR previsto na respectiva comunidade, no total de, no máximo, cinco aplicações mensais consecutivas, dentro do período sazonal, que é variável em diferentes regiões do Brasil. A primeira dose deve ser administrada um mês antes do início do período de sazonalidade do VSR e as quatro doses subsequentes devem ser administradas com intervalos de 30 dias durante este período no total de até cinco doses. Vale ressaltar que o número total de doses por criança dependerá do mês de início das aplicações, variando, assim, de uma a cinco doses, não se aplicando após o período de sazonalidade do VSR” (97).

Volume e concentração do palivizumabe por frasco

Considerado cada frasco-ampola contendo 100 mg de palivizumabe.

Peso médio em relação à idade gestacional

O peso médio foi estimado de acordo com a idade no momento da aplicação. Os pesos de zero a seis meses foram estimados através do percentil 50 da curva de peso para crianças prematuras (Anexo 1) (101,102) considerando o pressuposto de haver a mesma proporção de meninos e meninas. O peso inicial, ou seja, zero meses, foi estimado de maneira conservadora com base no peso de crianças com IG 30 semanas.

O peso a cada mês foi obtido acompanhando o percentil 50 da curva de peso com acréscimo de quatro semanas a cada mês de vida (Tabela 11).

Tabela 11. Estimativa do peso médio das crianças nascidas prematuras e de acordo com a faixa etária

Meses	Peso (Kg) meninos	Peso (Kg) meninas	Média (Kg)
0	1,4	1,3	1,4
1	2,3	2,1	2,2
2	3,2	3,0	3,1
3	4,0	3,8	3,9
4	5,0	4,6	4,8
5	5,8	5,4	5,6
6	7,9	7,3	7,6

Sazonalidade do VSR

A primeira dose deve ser administrada um mês antes do início do período de sazonalidade do VSR de acordo com a região brasileira (Tabela 12) (97).

Tabela 12. Sazonalidade do vírus sincicial respiratório (VSR) e períodos de aplicação do palivizumabe no Brasil, por regiões geográficas

Região	Sazonalidade	Período de aplicação
Norte	Fevereiro a junho	Janeiro a junho
Nordeste	Março a julho	Fevereiro a julho
Centro-oeste	Março a julho	Fevereiro a julho
Sudeste	Março a julho	Fevereiro a julho
Sul	Abril a agosto	Março a agosto

O número de doses mensais foi calculado de acordo com o mês de nascimento da criança, para aplicação até os seis meses de idade. As diferentes regiões brasileiras aplicariam as doses em meses diferentes, mas o total de doses por ano seria igual independente da região.

Como exemplo, na região nordeste, que inicia a aplicação em fevereiro, crianças nascidas a partir de agosto do ano anterior seriam elegíveis, pois em fevereiro estariam com seis meses. Crianças nascidas em setembro do ano anterior receberiam duas doses, em fevereiro e março, aos cinco e seis meses de idade (Tabela 13).

Tabela 13. Estimativa do número de doses mensais a serem aplicadas no ano de 2024, até os seis meses de idade, de acordo com o mês de nascimento, na região nordeste

Mês de nascimento	Mês de aplicação (2024)							Total doses
	janeiro	fevereiro	março	abril	maio	junho	julho	
jul/23	0	0	0	0	0	0	0	0
ago/23	0	1	0	0	0	0	0	1
set/23	0	1	1	0	0	0	0	2
out/23	0	1	1	1	0	0	0	3
nov/23	0	1	1	1	1	0	0	4
dez/23	0	1	1	1	1	1	0	5
jan/24	0	1	1	1	1	1	0	5
fev/24	0	1	1	1	1	1	0	5
mar/24	0	0	1	1	1	1	1	5
abr/24	0	0	0	1	1	1	1	4
mai/24	0	0	0	0	1	1	1	3
jun/24	0	0	0	0	0	1	1	2
jul/24	0	0	0	0	0	0	1	1
ago/24	0	0	0	0	0	0	0	0
set/24	0	0	0	0	0	0	0	0
out/24	0	0	0	0	0	0	0	0
nov/24	0	0	0	0	0	0	0	0
dez/24	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL								40

Número de frascos

Com base na combinação do número de elegíveis ao mês, *market share*, peso médio na hora da aplicação e posologia foi estimado o número de frascos necessários, sem considerar o desperdício de doses (Tabela 14).

Tabela 14. Estimativa do número de frascos de palivizumabe no primeiro ano de incorporação no cenário sem desperdício de dose

Mês nascimento	Doses	Elegíveis ao mês	Market share	Peso médio	Dose mg/Kg	mg necessários	Frasco (mg)	N frascos
jul/23	0	1.192	30%	0	15	0	100	0
ago/23	1	1.192	30%	7,6	15	40.766	100	408
set/23	2	1.192	30%	6,6	15	70.805	100	708
out/23	3	1.192	30%	6,0	15	96.552	100	966
nov/23	4	1.192	30%	5,5	15	117.472	100	1175
dez/23	5	1.192	30%	5,0	15	133.966	100	1340
jan/24	5	1.192	30%	3,9	15	104.866	100	1049
fev/24	5	1.192	30%	3,1	15	82.069	100	821
mar/24	4	1.192	30%	3,1	15	82.069	100	821
abr/24	3	1.192	30%	2,6	15	56.322	100	563
mai/24	2	1.192	30%	2,2	15	35.402	100	354
jun/24	1	1.192	30%	1,8	15	18.908	100	189
jul/24	0	1.192	30%	1,4	15	7.241	100	72
ago/24	0	1.192	30%	0,0	15	0	100	0
set/24	0	1.192	30%	0,0	15	0	100	0
out/24	0	1.192	30%	0,0	15	0	100	0
nov/24	0	1.192	30%	0,0	15	0	100	0
dez/24	0	1.192	30%	0,0	15	0	100	0
TOTAL						846.439		8.464

N: número de frascos; mg: miligramas de palivizumabe

A quantidade de frascos necessária foi estimada ainda considerando dois outros cenários, um com desperdício de 100% de doses, ou seja, as sobras de um frasco seriam desprezadas e um outro cenário chamado de compartilhamento de dose, onde uma parte destas sobras seriam aproveitadas, conforme orientação do Ministério da Saúde (103).

O cenário de compartilhamento levou em consideração dados de mundo real, com base em um estudo observacional do número de doses utilizadas em relação ao total de doses necessárias, caso não houvesse aproveitamento das sobras de nenhum frasco realizado. A estimativa de frascos necessários para aplicação no Rio de Janeiro sem compartilhamento (7.561) e a quantidade real de frascos utilizados na imunização (5.304), demonstrou que, no “mundo real”, 70,1% da quantidade de frascos estimados sem compartilhamento é necessária (104).

Desta maneira, três cenários de estimativa do número necessário de frascos do palivizumabe foram analisados, sem desperdício de dose, com 100% de desperdício de dose e com compartilhamento (Tabela 15).

Tabela 15. Estimativa do número anual de frascos necessários de acordo com os cenários de desperdício e compartilhamento de doses

Ano	Desperdício 0%	Compartilhamento	Desperdício 100%
2024	8.464	10.034	14.304
2025	10.867	13.204	18.823
2026	13.079	15.892	22.654
2027	15.111	18.362	26.175
2028	16.975	20.626	29.403

Para o cálculo do impacto orçamentário, foram estimados os custos dos frascos, custos e probabilidades de hospitalização (enfermaria/UTI) e de desenvolver asma após infecção pelo VSR de maneira idêntica à adotada no modelo de custo-efetividade (Tabela 16).

Tabela 16. Custos e probabilidades utilizadas na estimativa do impacto orçamentário em concordância com o modelo de custo-efetividade

Parâmetro	Valor
Custo do frasco de 1ml de palivizumabe (R\$)	2.676,88
Custo de enfermaria (R\$)	1.309,91
Custo de UTI (R\$)	3.240,00
Custo anual da asma	1.681,16
Probabilidade internar em enfermaria	4,9%
Probabilidade internar em enfermaria com palivizumabe	1,8%
Probabilidade internar em UTI	2,5%
Probabilidade internar em UTI com palivizumabe	1,2%
Probabilidade de desenvolver asma grupo sem hospitalização	17,8%
Probabilidade de desenvolver asma pós hospitalização	34%

Resultados

O cenário de referência, sem uso do palivizumabe, apresenta uma estimativa de IO em cinco anos de R\$ 24,35 milhões de reais (Tabela 17).

Tabela 17. Estimativa do impacto orçamentário no cenário referência

Cenário atual de referência (sem palivizumabe)						
Parâmetros/ano	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Elegíveis	14.304	13.773	13.261	12.768	12.294	
UTI	350	337	325	313	301	
Enfermaria	701	675	650	626	602	
Asma	1.899	1.829	1.761	1.695	1.632	
Custos (R\$)	5.246.243,96	5.051.364,46	4.863.724,05	4.683.053,82	4.509.094,85	24.353.481,13

Os cenários alternativos com uso do palivizumabe sem considerar desperdício de dose, com compartilhamento de dose e considerando 100% de desperdício de dose apresentaram, respectivamente, um impacto orçamentário incremental em cinco anos de aproximadamente R\$ 165; R\$ 202 e R\$ 291 milhões de reais (Tabelas 18 a 20).

Tabela 18. Estimativa do impacto orçamentário incremental no cenário alternativo com palivizumabe sem considerar o desperdício de doses

Cenário alternativo palivizumabe sem desperdício de doses						
Parâmetros/ano	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Elegíveis	14.304	13.773	13.261	12.768	12.294	
UTI	296	268	241	216	193	
Enfermaria	568	504	444	388	336	
Asma	1.553	1.385	1.227	1.078	939	
Custos sem desperdício (R\$)	26.973.675,82	32.945.143,44	38.435.753,13	43.472.989,45	48.082.958,57	189.910.520,42
Custos incrementais sem desperdício (R\$)	21.727.431,86	27.893.778,98	33.572.029,08	38.789.935,63	43.573.863,72	165.557.039,28

Tabela 19. Estimativa do impacto orçamentário incremental no cenário alternativo com palivizumabe considerando o compartilhamento de doses

Cenário alternativo com palivizumabe e compartilhamento de doses						
Parâmetros/ano	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Elegíveis	14.304	13.773	13.261	12.768	12.294	
UTI	296	268	241	216	193	
Enfermaria	568	504	444	388	336	
Asma	1.553	1.385	1.227	1.078	939	
Custos com compartilhamento (R\$)	31.175.801,87	39.201.936,43	45.966.222,07	52.173.875,68	57.856.917,32	226.374.753,38
Custos incrementais com compartilhamento (R\$)	25.929.557,91	34.150.571,98	41.102.498,03	47.490.821,86	53.347.822,47	202.021.272,24

Tabela 20. Estimativa do impacto orçamentário incremental no cenário alternativo com palivizumabe considerando 100% de desperdício de doses

Cenário alternativo com palivizumabe e 100% de desperdício de doses						
Parâmetros/ano	2024	2025	2026	2027	2028	Total
Elegíveis	14.304	13.773	13.261	12.768	12.294	
UTI	296	268	241	216	193	
Enfermaria	568	504	444	388	336	
Asma	1.553	1.385	1.227	1.078	939	
Custos com desperdício (R\$)	42.605.600,71	54.242.406,57	64.068.434,08	73.089.609,93	81.352.170,38	315.358.221,67
Custos incrementais com desperdício (R\$)	37.359.356,76	49.191.042,11	59.204.710,03	68.406.556,11	76.843.075,53	291.004.740,54

8 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS de ATS E INSTITUTOS INTERNACIONAIS

A seguir, são apresentadas as recomendações de Agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) e outros Institutos Internacionais sobre o uso do palivizumabe para a prevenção da infecção pelo VSR

National Health Services (NHS) e The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)

No Reino Unido, desde 2010 o comitê britânico de vacinação e imunização (JCVI) recomenda o uso do palivizumabe em crianças < 24 meses de vida, prematuras ou a termo, com síndrome de imunodeficiência combinada grave independente. São elegíveis também prematuros com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita acianótica hemodinamicamente significativa de acordo com a idade cronológica no início da temporada de VSR e a idade gestacional (IG) conforme abaixo (105) :

- menos de 1,5 meses e $IG \leq 34^{+0}$ semanas
- entre 1,5 e 3 meses e $IG \leq 32^{+0}$ semanas
- entre 3 e 6 meses e $IG \leq 28^{+0}$ semanas
- entre 6 e 9 meses e $IG \leq 24^{+0}$ semanas

Reconhece-se que estes critérios são os mais restritivos dentre os países desenvolvidos onde a imunização com palivizumabe é oferecida para uma população de crianças mais ampla, principalmente quando esta é a única intervenção possível para a prevenção da infecção por VSR (106). Dados de vigilância epidemiológica do sistema público de saúde inglês mostram um aumento significativo de casos de infecção por VSR de até 50% acima dos níveis históricos, o que tem sido atribuído à pandemia da Covid-19 (105). Assim, diante da situação da pandemia, os critérios de uso do palivizumabe foram ampliados a fim de reduzir as admissões hospitalares e em unidades de tratamento intensivo de forma a mitigar o risco de infecção nosocomial e a pressão no sistema de saúde. Com isso, em 2021, o uso do palivizumabe no Reino Unido foi ampliado para todas as crianças com $IG \leq 34$ semanas que apresentam doença pulmonar crônica e que fazem uso de oxigênio domiciliar nos nove meses anteriores ao início da temporada de VSR (105).

National Advisory Committee on Immunization (NACI)

A Agência de Saúde Pública do Canadá, por meio de seu comitê de imunização, apresentou em 2022 recomendações sobre o uso do palivizumabe para redução das complicações por infecção do VSR em crianças (3). O NACI recomendou o uso para crianças prematuras nas seguintes condições:

- prematuros com $IG < 30$ semanas e idade < 6 meses no início ou durante a temporada de VSR;
- lactentes com idade < 12 meses com doença cardíaca hemodinamicamente significativa e lactentes nascidos com < 36 semanas de IG e idade < 6 meses vivendo em comunidades remotas do Norte que precisariam de transporte aéreo para hospitalização.

- crianças com idade <24 meses com doença pulmonar crônica da prematuridade que necessitam de oxigenoterapia contínua nos seis meses anteriores ou durante a temporada de VSR;

Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)

A agência neozelandesa publicou uma decisão de custear o palivizumabe para bebês e crianças pequenas com alto risco de infecção pelo VSR durante a pandemia de covid-19 (107) no período de junho de 2022 a dezembro de 2023 para os seguintes pacientes:

- lactente que nasceu nos últimos 2 anos e tem doença pulmonar, respiratória, neurológica ou neuromuscular grave que requer ventilação assistida;
- lactente que nasceu nos últimos 12 meses com <28 semanas IG;
- lactente que nasceu nos últimos 12 meses com <32 semanas IG e com doença pulmonar crônica;
- lactente que nasceu nos últimos 12 meses com doença cardíaca hemodinamicamente significativa e qualquer um dos seguintes itens:
 - a. cardiopatia congênita simples não operada com *shunt* significativo da esquerda para a direita; ou
 - b. cardiopatia congênita complexa não operada ou paliada cirurgicamente; ou
 - c. hipertensão pulmonar grave; ou
 - d. insuficiência ventricular esquerda moderada ou grave.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A incorporação do uso estendido do palivizumabe para a prevenção da infecção pelo VSR, em crianças até os seis meses de idade, nascidas prematuras com IG de 29 a 31 semanas e seis dias tem intuito de reduzir o número de hospitalizações e os custos associados à doença ocorridos na saúde pública do Brasil. Embora o palivizumabe já esteja incorporado no SUS para crianças prematuras ≤ 28 semanas e seis dias de IG até um ano de idade, crianças até dois anos com doença pulmonar crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada, estudos de mundo real têm demonstrado que a não inclusão de populações de bebês ≥ 29 semanas de IG provoca um aumento nas hospitalizações de bebês prematuros dessa IG em relação aos bebês nascidos a termo.

Três estudos foram incluídos na análise de evidências, sendo dois deles ensaios clínicos randomizados e um terceiro uma análise *post hoc* com resultados de hospitalização por VSR exatamente para a população estudada. O palivizumabe foi considerado seguro e bem tolerado, além de apresentar resultados favoráveis de redução da hospitalização por VSR. Um estudo apresentou baixo risco de viés e outro, algumas preocupações, entretanto, na análise da qualidade global do corpo de evidências, a confiança na estimativa de efeito para a hospitalização por VSR foi considerada alta.

A análise mostrou que a profilaxia com palivizumabe apresentou maior custo incremental de R\$ 4.981,52 e uma efetividade incremental de 0,06 quando comparado a coorte simulada que não fez uso da profilaxia. Esses dados indicam uma razão de custo-efetividade incremental de R\$81.045,38/QALY. Na análise de sensibilidade determinística, risco de morte por todas as causas em quem não usou palivizumabe e o número de frascos utilizados por paciente

foram as variáveis que mais impactaram o modelo e em ambos os parâmetros, os valores máximos do ICER atingidos com os intervalos propostos foi de R\$128.951,14/QALY e R\$105.955,94/QALY para número de frascos e utilidade de asma em pacientes não internados respectivamente. Já na análise de sensibilidade probabilística, a média do valor do ICER para as 1.000 simulações foi de R\$ 86.745,65, e 83,6% delas resultaram num valor de ICER abaixo do limiar de custo-efetividade proposto para tecnologias que impactam doenças que acometem crianças, que é de R\$120.000,00/QALY.

Para a análise de impacto orçamentário, o cenário de referência, sem uso do palivizumabe apresentou uma estimativa de IO em cinco anos de R\$ 28,48 milhões de reais, sendo que nos cenários alternativos, com uso do palivizumabe sem considerar desperdício de dose, com compartilhamento de dose e considerando 100% de desperdício de dose, apresentaram, respectivamente, um impacto orçamentário incremental em cinco anos de aproximadamente R\$ 184,8, R\$ 223,6 e R\$ 318,3 milhões de reais.

10 REFERÊNCIAS

1. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2010 May;375(9725):1545–55.
2. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Manzoni P, Paes B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther*. 2016 Sep 1;5(3):271–98.
3. National Advisory Committee on Immunization (NACI), Advisory Committee Statement (ACS). Recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants. Ottawa: Public Health Agency of Canada; 2022. p. 151.
4. Eiland LS. Respiratory Syncytial Virus: Diagnosis, Treatment and Prevention. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2009 Jan 1;14(2):75–85.
5. CARBONELL-ESTRANY X, QUERO J. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Sep;20(9):874–9.
6. CARPENTER TC, STENMARK KR. Predisposition of infants with chronic lung disease to respiratory syncytial virus-induced respiratory failure: a vascular hypothesis. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2004 Jan;23(1):S33–40.
7. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *The Lancet*. 2017 Sep;390(10098):946–58.
8. Ministério da Saúde. Sazonalidade do Vírus Sincicial Respiratório no Brasil [Internet]. Nota técnica conjunta número 05/2015. Brasília- DF; 2015 [cited 2022 Nov 24]. Available from: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/biblioteca/sazonalidade-do-virus-sincicial-respiratorio-no-brasil/#:~:text=No%20Hemisf%C3%A9rio%20Sul%2C%20o%20per%C3%ADodo,geogr%C3%A1ficas%20e%20clim%C3%A1ticas%20do%20pa%C3%ADs>.
9. Instituto Oswaldo Cruz - Fiocruz. Resumo do Boletim InfoGripe -- Semana Epidemiológica (SE) 43 2022. Boletim InfoGripe. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2022. p. 1–20.
10. Reeves RM, van Wijhe M, Lehtonen T, Stona L, Teirlinck AC, Vazquez Fernandez L, et al. A Systematic Review of European Clinical Practice Guidelines for Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis. *J Infect Dis*. 2022 Aug 12;226(Supplement_1):S110–6.
11. Underwood MA, Danielsen B, Gilbert WM. Cost, causes and rates of rehospitalization of preterm infants. *Journal of Perinatology*. 2007 Oct 1;27(10):614–9.
12. Ralser E, Mueller W, Haberland C, Fink FM, Gutenberger KH, Strobl R, et al. Rehospitalization in the first 2 years of life in children born preterm. *Acta Paediatr*. 2012 Jan;101(1):e1–5.
13. Nachman SA, Navaie-Waliser M, Qureshi MZ. Rehospitalization With Respiratory Syncytial Virus After Neonatal Intensive Care Unit Discharge: A 3-Year Follow-up. *Pediatrics*. 1997 Dec 1;100(6):e8–e8.

14. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2021 Nov 16;2021(11).
15. Soto JA, Gálvez NMS, Pacheco GA, Bueno SM, Kalergis AM. Antibody development for preventing the human respiratory syncytial virus pathology. *Molecular Medicine*. 2020 Dec 17;26(1):35.
16. Anderson EJ, DeVincenzo JP, Simões EAF, Krilov LR, Forbes ML, Pannaraj PS, et al. SENTINEL1: Two-Season Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Infants Born at 29 to 35 Weeks' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis. *Am J Perinatol*. 2020 Mar 16;37(04):421–9.
17. Goldstein M, Fergie J, Krilov LR. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Policy on RSV Hospitalization in Preterm Infants in the United States. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar 3;10(S1):17–26.
18. Goldstein M, Krilov L, Fergie J, McLaurin K, Wade S, Diakun D, et al. Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among U.S. Preterm Infants Compared with Term Infants Before and After the 2014 American Academy of Pediatrics Guidance on Immunoprophylaxis: 2012–2016. *Am J Perinatol*. 2018 Dec 19;35(14):1433–42.
19. Kong A, Krilov L, Fergie J, Goldstein M, Diakun D, Wade S, et al. The 2014–2015 National Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Guidance for Respiratory Syncytial Virus Immunoprophylaxis on Preterm Infants Born in the United States. *Am J Perinatol*. 2018 Jan 7;35(02):192–200.
20. Krilov LR, Fergie J, Goldstein M, Brannman L. Impact of the 2014 American Academy of Pediatrics Immunoprophylaxis Policy on the Rate, Severity, and Cost of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations among Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2020 Jan 20;37(02):174–83.
21. Acero-Bedoya S, Wozniak PS, Sánchez PJ, Ramilo O, Mejias A. Recent Trends in RSV Immunoprophylaxis: Clinical Implications for the Infant. *Am J Perinatol*. 2019 Jul 25;36(S 02):S63–7.
22. Goldstein M, Philips R, DeVincenzo J, Krilov L, Merritt TA, Yogev R, et al. National Perinatal Association 2018 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Clinical Practice Guideline: An Evidence-Based Interdisciplinary Collaboration. *Neonatology Today*. 2017;12(10):1–14.
23. Ministério da Saúde. Palivizumabe para a prevenção da infecção pelo vírus sincicial respiratório [Internet]. Brasília; 2012 Dec [cited 2022 Nov 24]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/incorporados/palivizumabe_virussincicial_final_2012.pdf
24. Sociedade Brasileira de Pediatria. DIRETRIZES PARA O MANEJO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR)-2017 [Internet]. 2022 [cited 2022 Nov 24]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf
25. Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm). Para o prematuro. Conheça as proteções essenciais para os prematuros. Palivizumabe. [Internet]. Família. 2020 [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://familia.sbim.org.br/seu-calendario/prematuro>
26. Secretaria de Saúde da Bahia. Portaria número 27 de 06 de 02 de 2020. Salvador: Governo da Bahia; Feb 6, 2020.

27. SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO DISTRITO FEDERAL. ORIENTAÇÕES GERAIS PALIVIZUMABE 2022 [Internet]. Brasília: Governo do Distrito Federal; Feb 17, 2022. Available from: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/80989/Nota+Informativa+Palivizumabe+2022.pdf/bd2a4c83-d86b-3e99-d19b-ba6f84cf96e1?t=1648526897890>
28. Secretaria da Saúde do Paraná. Nota Técnica Conjunta SESA N° 01/2022 [Internet]. Curitiba; 2022 [cited 2022 Nov 24]. p. 1–13. Available from: https://www.saude.pr.gov.br/sites/default/arquivos_restritos/files/documento/2022-02/notatecnicaconjuntasesan012022.pdf
29. Ministério da Saúde. PORTARIA N° 522, DE 13 DE MAIO DE 2013 [Internet]. Brasília: Brasil; May 13, 2013. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html
30. Abbvie. SYNAGISP[®] (palivizumabe) [Internet]. Bula. 2019 [cited 2022 Nov 24]. Available from: https://cibmt.com.br/wp-content/uploads/2020/05/SYNAGIS_LIQUID_bula.pdf
31. Chatterjee A, Mavunda K, Krilov LR. Current State of Respiratory Syncytial Virus Disease and Management. *Infect Dis Ther*. 2021 Mar 3;10(S1):5–16.
32. Tavsı I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovalı F. Palivizumab Prophylaxis: Does It Have Any Influence on the Growth and Development of the Infants? *Am J Perinatol*. 2013 Sep 10;31(08):667–72.
33. The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. *Pediatrics*. 1998 Sep 1;102(3):531–7.
34. Notario G, Vo P, Deaton R, Wu X, Harris B, Mahadevia P, et al. Respiratory syncytial virus-related hospitalization in premature infants without bronchopulmonary dysplasia: subgroup efficacy analysis of the IMPact-RSV trial by gestational age group. *Pediatric Health Med Ther*. 2014 May;43.
35. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;4898.
36. Simoes EAF, Groothuis JR, Carbonell-Estrany X, Rieger CHL, Mitchell I, Fredrick LM, et al. Palivizumab Prophylaxis, Respiratory Syncytial Virus, and Subsequent Recurrent Wheezing. *J Pediatr*. 2007 Jul;151(1):34-42.e1.
37. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Shammari N al, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: A longitudinal birth cohort study. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2005 Aug;16(5):386–92.
38. Santos M, Monteiro AL, Biz AN, Guerra A, Cramer H, Canuto V, et al. Guidelines for Utility Measurement for Economic Analysis: The Brazilian Policy. *Value Health Reg Issues*. 2022 Sep;31:67–73.
39. Jiang M, Ma Y, Li M, Meng R, Ma A, Chen P. A comparison of self-reported and proxy-reported health utilities in children: a systematic review and meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 5;19(1):45.

40. Gerald JK, McClure LA, Harrington KF, Moore T, Hernández-Martínez AC, Gerald LB. Measurement Characteristics of the Pediatric Asthma Health Outcome Measure. *Journal of Asthma*. 2012 Apr 16;49(3):260–6.
41. Snoswell CL, Rahja M, Lalor AF. A Systematic Review and Meta-Analysis of Change in Health-Related Quality of Life for Interactive Telehealth Interventions for Patients With Asthma. *Value in Health*. 2021 Feb;24(2):291–302.
42. Chan DS, Callahan CW, Sheets SJ, Moreno CN, Malone FJ. An Internet-based store-and-forward video home telehealth system for improving asthma outcomes in children. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2003 Oct 1;60(19):1976–81.
43. Chan DS, Callahan CW, Hatch-Pigott VB, Lawless A, Proffitt HL, Manning NE, et al. Internet-Based Home Monitoring and Education of Children With Asthma Is Comparable to Ideal Office-Based Care: Results of a 1-Year Asthma In-Home Monitoring Trial. *Pediatrics*. 2007 Mar 1;119(3):569–78.
44. Deschildre A, Beghin L, Salleron J, Iliescu C, Thumerelle C, Santos C, et al. Home telemonitoring (forced expiratory volume in 1 s) in children with severe asthma does not reduce exacerbations. *European Respiratory Journal*. 2012 Feb 1;39(2):290–6.
45. Rikkers-Mutsaerts ERVM, Winters AE, Bakker MJ, van Stel HF, van der Meer V, de Jongste JC, et al. Internet-based self-management compared with usual care in adolescents with asthma: A randomized controlled trial. *Pediatr Pulmonol*. 2012 Dec;47(12):1170–9.
46. Roncada C, Medeiros TM, Strassburger MJ, Strassburger SZ, Pitrez PM. Comparison between the health-related quality of life of children/adolescents with asthma and that of their caregivers: a systematic review and meta-analysis. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2020 Jun;46(3):e20190095–e20190095.
47. Burks ML, Brooks EG, Hill VL, Peters JI, Wood PR. Assessing proxy reports: agreement between children with asthma and their caregivers on quality of life. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2013 Jul;111(1):14–9.
48. Bushnell DM, Martin ML, Parasuraman B. Electronic Versus Paper Questionnaires: A Further Comparison in Persons with Asthma. *Journal of Asthma*. 2003 Jan 13;40(7):751–62.
49. Erickson SR, Munzenberger PJ, Plante MJ, Kirking DM, Hurwitz ME, Vanuya RZ. Influence of Sociodemographics on the Health-Related Quality of life of Pediatric Patients with Asthma and Their Caregivers. *Journal of Asthma*. 2002 Jan 29;39(2):107–17.
50. Juniper EF, Gruffydd-Jones K, Ward S, Svensson K. Asthma Control Questionnaire in children: validation, measurement properties, interpretation. *European Respiratory Journal*. 2010 Dec 1;36(6):1410–6.
51. Minard JP, Thomas N, Olajos-Clow J, Juniper EF, Jiang X, Jenkins B, et al. Burden Of Childhood Asthma: Relationship Between Pediatric And Caregiver Electronic Quality Of Life Questionnaires. In: A37 MEASURING ADHERENCE AND QUALITY LIFE. American Thoracic Society; 2011. p. A1435–A1435.

52. Minard JP, Thomas NJ, Olajos-Clow JG, Wasilewski N v., Jenkins B, Taite AK, et al. Assessing the burden of childhood asthma: validation of electronic versions of the Mini Pediatric and Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaires. *Quality of Life Research*. 2016 Jan 28;25(1):63–9.
53. Ovšonková A, Plavnická I, Jeseňák M. The quality of life of parents and children with asthma bronchial. *Ošetrovatelství a porodní asistence*. 212AD;3(3):424–32.
54. Szabó A, Mezei G, Kővári É, Cserháti E. Depressive symptoms amongst asthmatic children's caregivers. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2009 Sep 9;21(4p2):e667–73.
55. Tibosch M, Reidsma C, Landstra A, Hugén C, Gerrits P, Brouwer M, et al. An asthma-related quality of life instrument is unable to identify asthmatic children with major psychosocial problems. *Eur J Pediatr*. 2010 Dec 17;169(12):1495–501.
56. van Gent R, van Essen LEM, Rovers MM, Kimpen JLL, van der Ent CK, de Meer G. Quality of life in children with undiagnosed and diagnosed asthma. *Eur J Pediatr*. 2007 Aug 25;166(8):843–8.
57. Williams J, Williams K. Asthma-specific quality of life questionnaires in children: Are they useful and feasible in routine clinical practice? *Pediatr Pulmonol*. 2003 Feb;35(2):114–8.
58. Ahmed P, Ulonnam C, Mohammed-Nafi'u R. Assessment of quality of life among children with bronchial asthma and their caregivers at the National Hospital Abuja, Nigeria. *Niger J Paediatr*. 2016 Mar 30;43(2):88.
59. Broquet Ducret C, Verga ME, Stoky-Hess A, Verga J, Gehri M. Impact d'une école de l'asthme sur la consommation en soins et la qualité de vie des enfants âgés de 4 à 12 ans et de leurs parents. *Archives de Pédiatrie*. 2013 Nov;20(11):1201–5.
60. Fleming L, Murray C, Bansal AT, Hashimoto S, Bisgaard H, Bush A, et al. The burden of severe asthma in childhood and adolescence: results from the paediatric U-BIOPRED cohorts. *European Respiratory Journal*. 2015 Nov;46(5):1322–33.
61. Halterman JS, Riekert K, Bayer A, Fagnano M, Tremblay P, Blaakman S, et al. A Pilot Study to Enhance Preventive Asthma Care among Urban Adolescents with Asthma. *Journal of Asthma*. 2011 Jun 23;48(5):523–30.
62. Lang JE, Hossain MJ, Lima JJ. Overweight children report qualitatively distinct asthma symptoms: Analysis of validated symptom measures. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Apr;135(4):886-893.e3.
63. Meza ÉD, Puentes ÓUB, Blanc J del PG, García MG, Halley PD, Duque CAT. Evaluación del control del asma y la calidad de vida de los niños y sus padres o cuidadores en un programa de atención integral del asma (Programa Asmaire Infantil). *Revista Médica Sanitas [Internet]*. 2012 Oct 1 [cited 2022 Dec 1];15(4):36–42. Available from: <https://revistas.unisanitas.edu.co/index.php/rms/article/view/472>
64. Nair S, Nair S, Sundaram KR. A prospective study to assess the quality of life in children with asthma using the pediatric asthma quality of life questionnaire. *Indian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2014;28(1):13.

65. Almomani BA, Mayyas RK, Ekteish FA, Ayoub AM, Ababneh MA, Alzoubi SA. The effectiveness of clinical pharmacist's intervention in improving asthma care in children and adolescents: Randomized controlled study in Jordan. *Patient Educ Couns*. 2017 Apr;100(4):728–35.
66. Ammari WG, Al-Hyari N, Obeidat N, Khater M, Sabouba A, Sanders M. Mastery of pMDI technique, asthma control and quality-of-life of children with asthma: A randomized controlled study comparing two inhaler technique training approaches. *Pulm Pharmacol Ther*. 2017 Apr;43:46–54.
67. Berger WE, Leflein JG, Geller DE, Parasuraman B, Miller CJ, O'Brien CD, et al. The safety and clinical benefit of budesonide/formoterol pressurized metered-dose inhaler versus budesonide alone in children. *Allergy Asthma Proc*. 2010 Jan;31(1):26–39.
68. Cano-Garcinuño A, Díaz-Vázquez C, Carvajal-Urueña I, Praena-Crespo M, Gatti-Viñoly A, García-Guerra I. Group education on asthma for children and caregivers: a randomized, controlled trial addressing effects on morbidity and quality of life. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17(4):216–26.
69. Kamps AWA. Outpatient management of childhood asthma by paediatrician or asthma nurse: randomised controlled study with one year follow up. *Thorax*. 2003 Nov 1;58(11):968–73.
70. Lenney W, McKay A, Tudur Smith C, Williamson P, James M, Price D. Management of Asthma in School age Children On Therapy (MASCOT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel study of efficacy and safety. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2013 Feb;17(4):1–218.
71. Liu Z, Kristine Qureshi. Efficacy of an Asthma Self-management Education Intervention for Children (9-13 Years) with Asthma and Their Caregiver in Wuhan, China. *J US China Med Sci*. 2016 Sep 28;13(3).
72. Moreira A, Delgado L, Haahtela T, Fonseca J, Moreira P, Lopes C, et al. Physical training does not increase allergic inflammation in asthmatic children. *European Respiratory Journal*. 2008 Dec 1;32(6):1570–5.
73. Murray CS, Foden P, Sumner H, Shepley E, Custovic A, Simpson A. Preventing Severe Asthma Exacerbations in Children. A Randomized Trial of Mite-Impermeable Bedcovers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jul 15;196(2):150–8.
74. Mussaffi H, Omer R, Prais D, Mei-Zahav M, Weiss-Kasirer T, Botzer Z, et al. Computerised paediatric asthma quality of life questionnaires in routine care. *Arch Dis Child*. 2007 Apr 11;92(8):678–82.
75. Strunk RC, Bacharier LB, Phillips BR, Szeffler SJ, Zeiger RS, Chinchilli VM, et al. Azithromycin or montelukast as inhaled corticosteroid-sparing agents in moderate-to-severe childhood asthma study. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008 Dec;122(6):1138-1144.e4.
76. van Bragt S, van den Bemt L, Kievits R, Merkus P, van Weel C, Schermer T. PELICAN: a cluster-randomized controlled trial in Dutch general practices to assess a self-management support intervention based on individual goals for children with asthma. *Journal of Asthma*. 2015 Feb 7;52(2):211–9.
77. Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Landstra AM, Brackel HJ, van den Berg NJ, Caudri D, et al. Monitoring childhood asthma: Web-based diaries and the asthma control test. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Jun;133(6):1599-1605.e2.

78. Voorend-van Bergen S, Vaessen-Verberne AA, Brackel HJ, Landstra AM, van den Berg NJ, Hop WC, et al. Monitoring strategies in children with asthma: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2015 Jun;70(6):543–50.
79. Yun TJ, Jeong HY, Hill TD, Lesnick B, Brown R, Abowd GD, et al. Using SMS to provide continuous assessment and improve health outcomes for children with asthma. In: *Proceedings of the 2nd ACM SIGHIT symposium on International health informatics - IHI '12*. New York, New York, USA: ACM Press; 2012. p. 621.
80. Ehteshami-Afshar S, Zafari Z, Hamidi N, FitzGerald JM, Lynd L, Sadatsafavi M. A Systematic Review of Decision-Analytic Models for Evaluating Cost-Effectiveness of Asthma Interventions. *Value in Health*. 2019 Sep;22(9):1070–82.
81. Gerald JK, Grad R, Bailey WC, Gerald LB. Cost-effectiveness of school-based asthma screening in an urban setting. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010 Mar;125(3):643-650.e12.
82. Chiou CF. Development of the multi-attribute Pediatric Asthma Health Outcome Measure (PAHOM). *International Journal for Quality in Health Care*. 2005 Feb 1;17(1):23–30.
83. Suzuki C, Lopes da Silva N, Kumar P, Pathak P, Ong SH. Cost-effectiveness of omalizumab add-on to standard-of-care therapy in patients with uncontrolled severe allergic asthma in a Brazilian healthcare setting. *J Med Econ*. 2017 Aug 3;20(8):832–9.
84. Braunstahl GJ, Canvin J, Peachey G, Chen CW, Georgiou P. Healthcare Resource Utilization in Patients Receiving Omalizumab for Allergic Asthma in a Real-World Setting. *Biol Ther*. 2014 Dec 5;4(1–2):57–67.
85. Rodriguez-Martinez CE, Nino G, Castro-Rodriguez JA. Cost-utility analysis of daily versus intermittent inhaled corticosteroids in mild-persistent asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Aug;50(8):735–46.
86. Tsuchiya A, Brazier J, McColl E, Parkin D. Deriving preference-based single indices from non-preference based condition-specific instruments: Converting AQLQ into EQ5D indices. *White Rose Research Online [Internet]*. 2002;1–45. Available from: <http://eprints.whiterose.ac.uk/10952/>
87. Ministério da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS - Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2014.
88. Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Xu Y, Fahrback K, 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*. 2011 Sep;12(5):580–8.
89. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 10;19(1):162.
90. Forbes ML, Hall CB, Jackson A, Masaquel AS, Mahadevia PJ. Comparative costs of hospitalisation among infants at high risk for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection during the first year of life. *J Med Econ*. 2010 Mar 3;13(1):136–41.
91. Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014. 2018 [cited 2022 Aug 16];1:0–118. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf

92. Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Nirmatrelvir/ritonavir para pacientes infectados por SARS-CoV-2 não hospitalizados de alto risco [Internet]. Brasília; 2022 May [cited 2023 Jan 9]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/relatorio_nirmatrelvir-ritonavir_covid-19.pdf
93. Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Vacina Covid-19 (Pfizer/BioNTech) para imunização ativa de crianças na faixa etária de 6 meses a 5 anos incompletos para a prevenção da Covid-19 [Internet]. Brasília; 2022 Dec [cited 2023 Jan 9]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20221229_relatorio_vacinacovid_pfizer_6m-5anos_797_2022.pdf
94. Santos LA, Oliveira MA, Faresin SM, Santoro IL, Fernandes ALG. Direct costs of asthma in Brazil: a comparison between controlled and uncontrolled asthmatic patients. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2007 Jun 14;40(7):943–8.
95. Ministério da Saúde. Uso de limiares de custo efetividade nas decisões em saúde - Recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Brasília; 2022 Nov.
96. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. SINASC - Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos [Internet]. [cited 2022 Dec 3]. Available from: <http://sinasc.saude.gov.br/default.asp>
97. Conitec - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Palivizumabe para prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório. Brasília; 2018 Sep.
98. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. SIM - Sistema de Informação sobre Mortalidade [Internet]. [cited 2022 Dec 3]. Available from: <http://sim.saude.gov.br/default.asp>
99. Nobrega AA da, Mendes YMMB e, Miranda MJ de, Santos ACC dos, Lobo A de P, Porto DL, et al. Mortalidade perinatal no Brasil em 2018: análise epidemiológica segundo a classificação de Wiggleworth modificada. *Cad Saude Publica*. 2022;38(1).
100. de Almeida B, Mastella Couto RH, Trapani Junior A. PREVALÊNCIA E FATORES ASSOCIADOS AOS ÓBITOS EM PREMATUROS INTERNADOS. *Arquivos Catarinenses De Medicina*. 2019;48(4):35–50.
101. University of Calgary. Curves equal the WHO Growth Standard at 50 weeks. Boys. 2013.
102. University of Calgary. Curves equal the WHO Growth Standard at 50 weeks. Girls. 2013.
103. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência TI e IE em Saúde D de AF e IE Estratégicos. Uso do anticorpo monoclonal Palivizumabe durante a sazonalidade do Vírus Sincicial Respiratório - VSR. Brasília; 2022. p. 1–16.
104. Silva SH da, Silva AL da, Damasceno LS, Peixoto RT, Oliveira RBS, Barros FV, et al. IMUNIZAÇÃO CONTRA O VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO: EXPERIÊNCIA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO NA GARANTIA DO ACESSO E USO RACIONAL DO ANTICORPO MONOCLONAL - RIO DE JANEIRO/RJ. EXPERIÊNCIAS EXITOSAS DE FARMACÊUTICOS NO SUS. 2015;3(3).
105. National Health Service (NHS), Department of Health & Social Care, The Scottish Government, Llywodraeth Cymru Welsh Government, Department of Health - Mannystrie O Poustie. Palivizumab passive immunisation

against Respiratory Syncytial Virus (RSV) in at risk pre-term infants. COVID-19 rapid policy statement. 2022. p. 1–15.

106. Luna MS, Manzoni P, Paes B, Baraldi E, Cossey V, Kugelman A, et al. Expert consensus on palivizumab use for respiratory syncytial virus in developed countries. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Feb;33:35–44.
107. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Decision to fund palivizumab for infants and young children at high risk of respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic [Internet]. 2022 May [cited 2022 Nov 29]. Available from: <https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-2022-05-16-palivizumab/>

APÊNDICES

Apêndice 1

Estudos	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	Confiança geral
Garegnani, 2021	Y/N	Y/PY/N	Y/N	Y/PY/N	Y/N	Y/N	Y/PY/N	Y/PY/N	Y/PY/N	Y/N	Y/N/No MA	Y/N/No MA	Y/N	Y/N	Y/N/No MA	Y/N	Alta

Figura 7. Avaliação da qualidade metodológica de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Apêndice 2

Quadro 6. Estratégia de busca nas bases de dados

Base de Dados	Estratégia de Busca	Títulos
MEDLINE	((("respiratory syncytial virus infections"[Text Word] OR "respiratory syncytial virus*" [Text Word] OR "rsv"[Text Word] OR "respiratory syncytial viruses"[Text Word] OR "respiratory syncytial virus human"[Text Word] OR "Bronchiolitis"[Text Word] OR "bronchiolit*" [Text Word] OR "Pneumonia"[Text Word] OR "pneumon*" [Text Word] OR "bronchopneumon*" [Text Word] OR "pleuropneumon*" [Text Word] OR "respiratory tract infections"[Text Word] OR "lower respiratory infection*" [Text Word] OR "lower respiratory tract infection*" [Text Word] OR "lrti"[Text Word]) AND ("Palivizumab"[Text Word] OR "Palivizumab" [Text Word] OR "synagis"[Text Word] OR "medi-493"[Text Word] OR "medi493" [Text Word] OR "medi-493" [Text Word]))	54
EMBASE	#1. 'respiratory syncytial virus infection'/exp #2. 'respiratory syncytial virus' OR rsv #3. 'bronchiolitis'/exp #4. bronchiolit*:ti,ab,kw #5. 'pneumonia'/exp #6. pneumon*:ti,ab,kw OR bronchopneumon*:ti,ab,kw OR pleuropneumon*:ti,ab,kw #7. 'respiratory tract infection'/exp #8. 'lower respiratory infection*':ti,ab,kw #9. 'lower respiratory tract infection*':ti,ab,kw OR lrti:ti,ab,kw #10. 'pneumovirus'/exp OR 'human respiratory syncytial virus'/exp #11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 #12. 'palivizumab'/exp #13. palivizumab:ti,ab,kw #14. synagis:ti,ab,kw #15. 'medi-493':ti,ab,kw #16. 'medi493':ti,ab,kw #17. 'medi 493':ab,kw #18. #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 #19. #11 AND #18	231
COCHRANE	#1 MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Infections] explode all trees #2 ((respiratory syncytial virus* or rsv)):ti,ab,kw #3 MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Viruses] explode all trees #4 MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus, Human] explode all trees #5 MeSH descriptor: [Bronchiolitis] explode all trees #6 (bronchiolit*):ti,ab,kw #7 MeSH descriptor: [Bronchiolitis] explode all trees #8 ((pneumon* or bronchopneumon* or pleuropneumon*)):ti,ab,kw #9 MeSH descriptor: [Respiratory Tract Infections] explode all trees #10 ((lower respiratory infection*)):ti,ab,kw #11 ((lower respiratory tract infection* or lrti)):ti,ab,kw 3308 #12 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 #13 MeSH descriptor: [Palivizumab] explode all trees #14 ((palivizumab)):ti,ab,kw #15 (synagis):ti,ab,kw #16 (medi-493):ti,ab,kw #17 (medi493):ti,ab,kw #18 ("medi 493"):ti,ab,kw #19 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 #20 #12 AND #19	9
LILACS	(Respiratory Syncytial Virus Infections OR Infecciones por Virus Sincitial Respiratorio OR Infecções por Vírus Respiratório Sincicial OR Bronchiolitis OR bronquiolitis OR Bronquiolite OR Bronchopneumonia OR Bronconeumonía OR Broncopneumonia OR Respiratory Tract Infections OR Infecciones del Sistema Respiratorio OR Infecções Respiratórias) AND (Palivizumab OR Synagis OR MEDI 493 OR MEDI-493 OR MEDI493)	2
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY (("respiratory syncytial virus infection" OR bronchiolitis OR pneumonia OR "respiratory tract infections" OR "lower respiratory infection") AND (palivizumab OR synagis OR medi-493 OR medi 493 OR med493))	5

Apêndice 3

Quadro 7. Estratégia de busca nas bases de dados

Base de Dados	Estratégia de Busca	Títulos
MEDLINE	("Quality of life"[Title/Abstract] OR "preference-based quality of life"[Title/Abstract] OR "health status"[Title/Abstract] OR "health status indicators"[Title/Abstract] OR "Utility"[Title/Abstract] OR "utilities"[Title/Abstract] OR "cost utility"[Title/Abstract] OR "cost-utility"[Title/Abstract] OR "cost effectiveness"[Title/Abstract] OR "cost-effectiveness"[Title/Abstract] OR "quality-adjusted life-years"[Title/Abstract] OR "quality adjusted life years"[Title/Abstract] OR "QALY"[Title/Abstract] OR "EuroQol"[Title/Abstract] OR eq-5d*[Title/Abstract] OR "eq 5d"[Title/Abstract] OR "eq 5d"[Title/Abstract] OR "EQ5D"[Title/Abstract] OR "eq 5d y"[Title/Abstract] OR "eq 5d y"[Title/Abstract] OR ("Short-form"[All Fields] AND "survey-6D"[Title/Abstract]) OR "short form 6D"[Title/Abstract] OR "sf 6d"[Title/Abstract] OR "sf 6d"[Title/Abstract] OR "SF6D"[Title/Abstract] OR "Health utilities"[Title/Abstract] OR "quality of well being"[Title/Abstract] OR "QWB"[Title/Abstract] OR "16d health related quality of life"[Title/Abstract] OR "HRQoL"[Title/Abstract] OR "AQoL-6D"[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "Time trade off"[Title/Abstract] OR "discrete choice"[Title/Abstract] OR "discrete choice experiment"[Title/Abstract]) AND ("Asthma"[Mesh] OR asthma*[tw])	9572

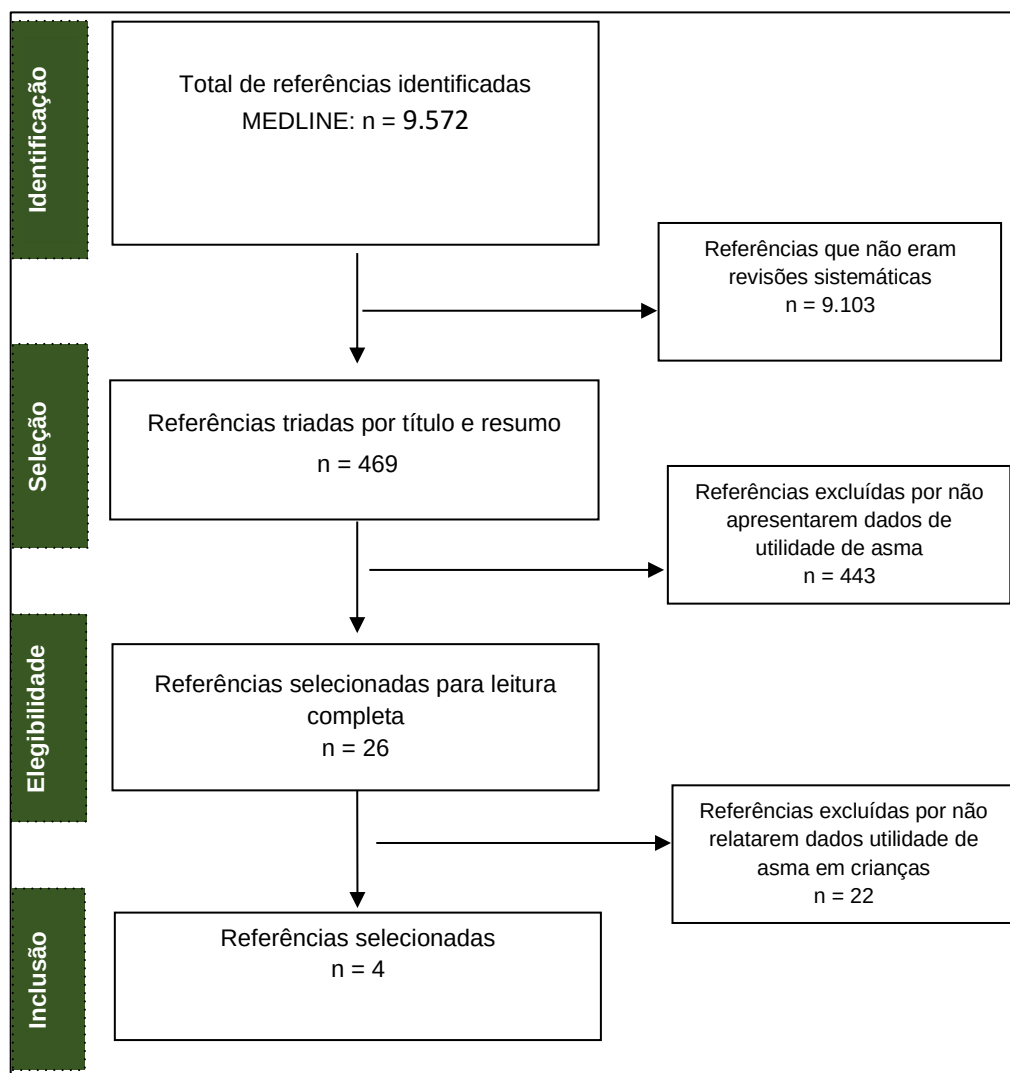


Figura 8. Fluxograma de seleção das evidências para utilidades.

Apêndice 4

Descrição dos estudos selecionados

Jiang et al (2021) (39)

Este estudo teve por objetivo realizar uma revisão sistemática com metanálise para comparar as medidas de utilidade reportadas por crianças e seus cuidadores. Foram incluídos estudos publicados em inglês cuja população de estudo fosse composta por indivíduos com idade ≤ 18 anos. Um total de 30 estudos foram selecionados e destes apenas 1 avaliou crianças com asma o qual é apresentado a seguir.

O estudo de **Gerald et al (2012)** (40) teve por objetivo comparar escores de utilidade relatados por crianças com asma e seus pais utilizando o instrumento PAHOM (*Pediatric Asthma Health Outcome Measure*) que foi desenvolvido para mensuração de QALYs em crianças. Um total de 261 crianças e seus pais foram recrutados em clínicas de asma nos Estados Unidos entre maio de 2008 e maio de 2010.

Snoswell et al (2021)(41)

Esta revisão teve por objetivo avaliar o impacto de intervenções via telemedicina na qualidade de vida de pacientes com asma. Um total de 17 estudos foram selecionados, dos quais 4 avaliaram crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Nestes, a qualidade de vida foi avaliada com o instrumento AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*). Os valores de utilidade foram obtidos por mapeamento para EQ-5D utilizando-se a equação proposta por Tsuchiya et al (2002) (86).

Roncada et al (2020) (46)

O objetivo desta revisão sistemática com metanálise foi comparar a qualidade de vida relatada por crianças e adolescentes com asma e seus cuidadores. Foram incluídos estudos observacionais transversais ou de caso-controle e ensaios clínicos randomizados que avaliaram a qualidade de vida utilizando os instrumentos *Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire* (PAQLQ) e *Pediatric Asthma Caregiver's Quality of Life Questionnaire* (PACQLQ). Um total de 33 estudos foram selecionados, totalizando 4.101 crianças. Os valores de PAQLQ dos estudos incluídos foram mapeados para EQ-5D utilizando-se a equação proposta por Tsuchiya et al (2002) (86).

Ehteshami-Afshar et al. (2019) (80)

Este estudo é uma revisão sistemática sobre análises de custo-efetividade de intervenções para a asma que foram baseadas em modelos. Um total de 44 modelos de asma foram incluídos, dos quais 3 incluíram apenas crianças e são descritos a seguir.

Gerald et al., (2010) (81): Análise de custo-efetividade de estratégias para rastreio de crianças com asma em escolas. A fonte de utilidade foi obtida do estudo de Chiou et al (2005) (82) que teve por objetivo desenvolver e validar um instrumento multiatributo para avaliar a utilidade em crianças com asma.

Suzuki et al., (2017) (83): Análise de custo-efetividade da adição do omalizumabe à terapia padrão para o tratamento de pacientes com asma alérgica grave não controlada. As utilidades foram obtidas a partir do estudo de vida real de Braunstahl et al (2014) (84) que avaliou o uso de recursos em pacientes com asma tratados com omalizumabe. Os scores de utilidade foram obtidos por meio de mapeamento a partir de scores medidos com o instrumento AQLQ.

Rodriguez-Martinez et al (2013) (85): Análise de custo utilidade do uso de corticoides inalatórios para manejo de asma persistente em pacientes pediátricos na Colômbia. As utilidades do modelo foram obtidas por meio de um inquérito que avaliou a qualidade de vida de 76 crianças colombianas com asma utilizando-se o método de *standard gamble* (os pais das crianças foram os respondentes).

Anexo 1

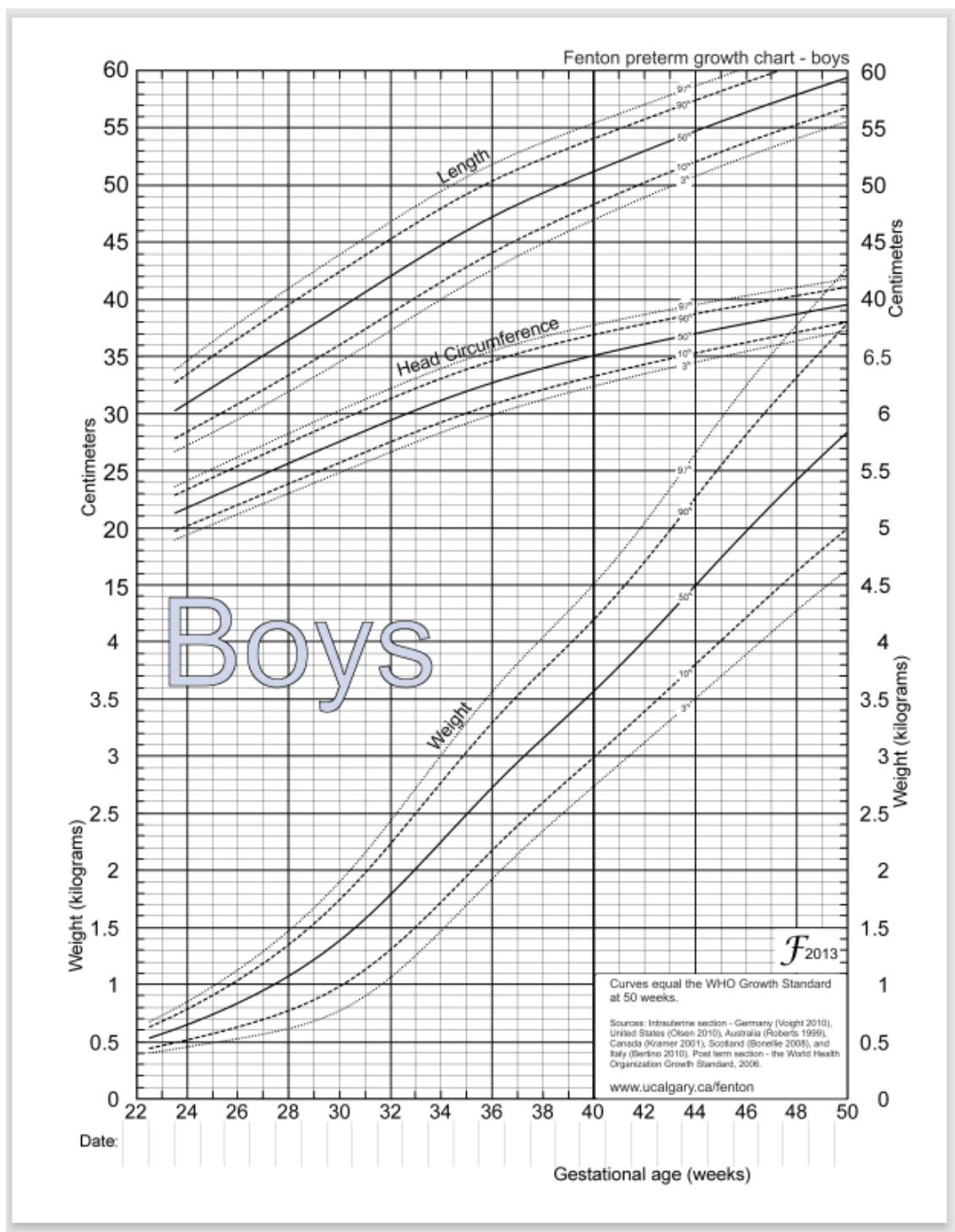


Figura 9. Curva de peso para meninos prematuros

Fonte: [Boys TM 2013 Blue.cpt \(ucalgary.ca\)](http://Boys TM 2013 Blue.cpt (ucalgary.ca))

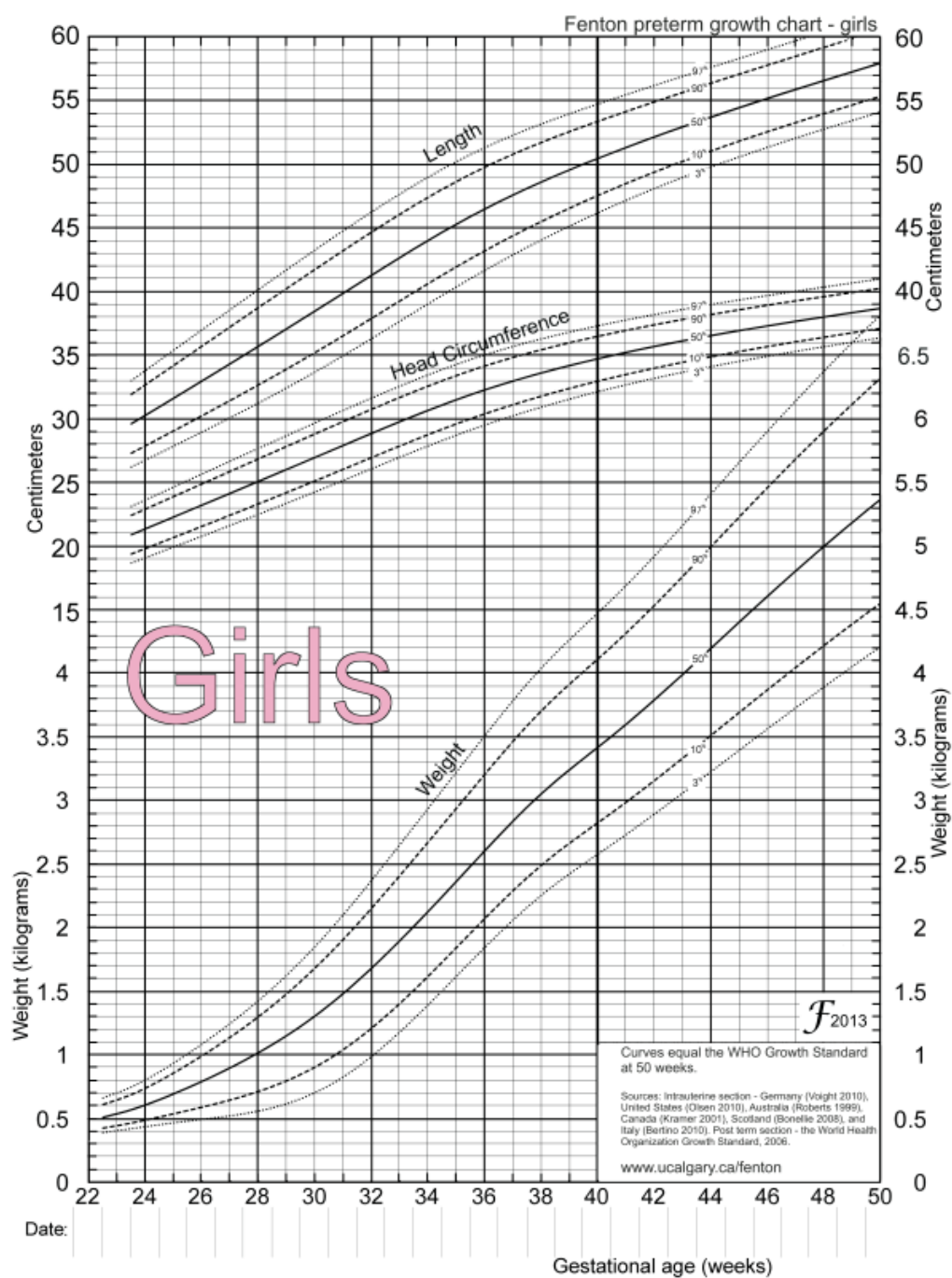


Figura 10. Curva de peso para meninas prematuras

Fonte: [GirlsTM 2013 Pink.cpt \(ucalgary.ca\)](http://GirlsTM 2013 Pink.cpt (ucalgary.ca))