



Brasília, DF | fevereiro de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Nº 975

Vacina vírus sincicial respiratório (VSR) A e B (recombinante)
em gestantes com 32 a 36 semanas para prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças até os 6 meses de idade.



2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Alex da Silva Itaborahy - NATS - INC

Ana Helena Silva Santos - NATS - INC

Andressa Araujo Braga - NATS - INC

Bernardo Rangel Tura - NATS - INC

Bruno Monteiro Barros - NATS - INC

Carlos Alberto da Silva Magliano - NATS - INC

Daniel Andries Gigliotti - NATS - INC

José Ronyeryson dos Santos Evangelista - NATS - INC

Marisa da Silva Santos - NATS - INC

Milene Rangel da Costa - NATS - INC

Quenia Cristina Dias Moraes - NATS - INC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE -
CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Luiza Nogueira Losco

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Denis Satoshi Komoda - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Clementira Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS), Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), Conselho Federal de Medicina (CFM), Associação Médica Brasileira (AMB) e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (Rebrats).

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 11.358, de 2023, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

TABELAS

TABELA 1 - COMPÊNDIO ECONÔMICO	13
TABELA 2 - CARACTERÍSTICAS BASAIS	27
TABELA 3 - EVENTOS ADVERSOS MATERNOS GRAVES APÓS VACINAÇÃO ATÉ SEIS MESES APÓS O PARTO.	30
TABELA 4 - MORTALIDADE.....	43
TABELA 5 - PROBABILIDADE DE INFECÇÃO GRAVE E ATENDIMENTO MÉDICO ASSOCIADA AO VSR	44
TABELA 6 - PROBABILIDADE DE ASMA OU SIBILO RECORRENTE	45
TABELA 7 - CUSTO DA INTERNAÇÃO	46
TABELA 8 - DESUTILIDADE DO PACIENTE COM VSR	47
TABELA 9 - UTILIDADE DO PACIENTE COM INFECÇÃO DE VIAS AÉREAS INFERIORES ASSOCIADA AO VSR	47
TABELA 10 - UTILIDADE DO PACIENTE COM ASMA	48
TABELA 11 - PARÂMETROS DO MODELO	48
TABELA 12 - RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL	49
TABELA 13 - LIMAR DE PREÇO DA VACINA DE ACORDO COM O ÍNDICE DE PRIVAÇÃO	52
TABELA 14 - PARÂMETROS IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	54
TABELA 15 - ESTIMATIVA DA POPULAÇÃO VACINADA EM CADA CENÁRIO.	55
TABELA 16 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL EM 5 ANOS	55
TABELA 17 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL COM MARKET SHARE DE 46% NOS CINCO ANOS.....	56
TABELA 18 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL - COBERTURA VACINAL 30% - 50%	57
TABELA 19 - INTERNAÇÕES E ATENDIMENTOS AMBULATORIAIS EVITADOS NO PRIMEIRO ANO	57
TABELA 20 - VALORES MÉDIOS DA INTERNAÇÃO EM ENFERMARIA.....	72
TABELA 21 - VALORES MÉDIOS DA INTERNAÇÃO EM UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA	72
TABELA 22 - PARÂMETROS ADOTADOS PELO DEMANDANTE NA CONSULTA PÚBLICA.....	74
TABELA 23 - RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL NOS DIFERENTES CENÁRIOS	75
TABELA 24 - PARÂMETROS UTILIZADO PELOS PARECERISTAS NO MODELO DO DEMANDANTE	76
TABELA 25 - ESTIMATIVA DAS DIÁRIAS PELO DEMANDANTE	99
TABELA 26 - PARÂMETROS UTILIZADOS PELO DEMANDANTE E PELOS PARECERISTAS	102
TABELA 27 - PARÂMETROS DO MODELO ECONÔMICO DO DEMANDANTE.....	104
TABELA 28 - MORTALIDADE DA POPULAÇÃO	106
TABELA 29 - PROBABILIDADE DE PERMANECER COM ASMA APÓS VSR	106
TABELA 30 - POPULAÇÃO TOTAL E ELEGÍVEL A VACINAÇÃO	107
TABELA 31 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DEMANDANTE	108
TABELA 32 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DEMANDANTE E PARECERISTAS	108
TABELA 33 - IMUNIZAÇÕES – COBERTURA VACINAL DTPa GESTANTE POR ANO SEGUNDO REGIÃO (2018-2022)	109
TABELA 34 - COBERTURA VACINAL INFLUENZA GESTANTES 2021 E 2022	109
TABELA 35 - COBERTURA VACINAL INFLUENZA GESTANTES 2015 A 2023	109
TABELA 36 - COBERTURA VACINAL INFLUENZA E DPTa EM GESTANTES 2015 A 2023.....	110
TABELA 37 – ESTIMATIVA DE CUSTO E IMUNIZAÇÃO PARA EVITAR ÓBITO E INTERNAÇÃO (62% DE COBERTURA VACINAL).....	111
TABELA 38 – ESTIMATIVA DE CUSTO E IMUNIZAÇÃO PARA EVITAR ÓBITO E INTERNAÇÃO (46% DE COBERTURA VACINAL).....	111
TABELA 39 – ESTIMATIVA DE CUSTO E IMUNIZAÇÃO PARA EVITAR ÓBITO E INTERNAÇÃO (79% DE COBERTURA VACINAL).....	112
TABELA 40 - INTERNAÇÕES E CONSULTAS EVITADAS COM A VACINA (ANÁLISE REALIZADA APÓS CONSULTA PÚBLICA).	113

QUADROS

QUADRO 1 - SAZONALIDADE DO VÍRUS SINCIAL RESPIRATÓRIO NO BRASIL	16
QUADRO 2 - FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA TECNOLOGIA	20
QUADRO 3 - PREÇO ESTIMADO DA TECNOLOGIA PARA INCORPORAÇÃO.	22
QUADRO 4 - ACRÔNIMO PICOT PARA PERGUNTA DE PESQUISA ELABORADO PELOS PARECERISTAS	25
QUADRO 5 - COMPARAÇÃO ENTRE AS ESTRATÉGIAS DE BUSCA BIBLIOGRÁFICA DO DEMANDANTE E PARECERISTAS	26
QUADRO 6. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DE ACORDO COM O SISTEMA GRADE.....	37
QUADRO 7 - CARACTERÍSTICAS GERAIS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.	39
QUADRO 8 - CARACTERÍSTICAS DO MODELO ECONÔMICO ELABORADO PELOS PARECERISTAS	40
QUADRO 9 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	53
QUADRO 10 - RESPOSTA DO DEMANDANTE A CRÍTICA DO MICROCUSTEIO.	70
QUADRO 11 - ESTRATÉGIA DE BUSCA.....	89
QUADRO 12 - PERGUNTA DE PESQUISA ESTRUTURADA PELO DEMANDANTE	91
QUADRO 13 - ESTRATÉGIA DE BUSCA UTILIZADA PELO DEMANDANTE	92
QUADRO 14 - QUALIDADE DA EVIDÊNCIA REALIZADA PELO DEMANDANTE	94
QUADRO 15 - CID-10 UTILIZADO PARA ANÁLISE DE DADOS NAS BASES DO DATASUS PELO DEMANDANTE	97
QUADRO 16 - TECNOLOGIAS INDICADAS PARA CRIANÇAS MAIORES OU ADULTOS	100

FIGURAS

FIGURA 1 - CASOS E ÓBITOS POR SRAG NO BRASIL EM 2023.....	15
FIGURA 2 - CASOS DE SRAG EM 2023 POR FAIXA ETÁRIA.....	16
FIGURA 3 - SIBILÂNCIA RECORRENTE ENTRE 1 E 5 ANOS DE IDADE.	18
FIGURA 4 - TRANSFERÊNCIA TRANSPLACENTÁRIA DE ANTICORPO.	19
FIGURA 5 - INFECÇÃO GRAVE DE VIAS AÉREAS INFERIORES POR VSR.	29
FIGURA 6 - INFECÇÃO DE VIAS AÉREAS INFERIORES POR VSR COM ATENDIMENTO MÉDICO.....	29
FIGURA 7 - INFLUÊNCIA DA IDADE GESTACIONAL NA EFICÁCIA DA VACINA CONTRA INFECÇÃO GRAVE DAS VIAS AÉREAS INFERIORES ASSOCIADA AO VSR.....	32
FIGURA 8 - FREQUÊNCIA DE PARTO PREMATURO NO GRUPO VACINA E PLACEBO	33
FIGURA 9 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS	35
FIGURA 10- ÁRVORE DE DECISÃO.	41
FIGURA 11 - MODELO DE MARKOV	42
FIGURA 12 - EXTRAPOLAÇÃO DA CURVA DE INFECÇÃO ASSOCIADA AO VSR.....	44
FIGURA 13 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA UNIVARIADA	49
FIGURA 14 - ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA	50
FIGURA 15 - LIMAR DE DISPOSIÇÃO A PAGAR	50
FIGURA 16 - PREÇO DA VACINA DE ACORDO COM O ÍNDICE DE PRIVAÇÃO	52
FIGURA 17 - RISCO DE HOSPITALIZAÇÃO DE ACORDO COM O ÍNDICE DE PRIVAÇÃO.....	53
FIGURA 18 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO NOS DIFERENTES CENÁRIOS.	56
FIGURA 19 - TIPO DE CONTRIBUIÇÃO	61
FIGURA 20 – REGIÕES DO PAÍS E COR OU ETNIA DOS PARTICIPANTES	62
FIGURA 21 - SEXO DOS PARTICIPANTES	62
FIGURA 22 - FAIXA ETÁRIA DOS PARTICIPANTES.....	62
FIGURA 23 - FLUXOGRAMA PRISMA	90
FIGURA 24 - FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS DO DEMANDANTE.....	93
FIGURA 25 - AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS REALIZADA PELO DEMANDANTE	94
FIGURA 26 - MODELO DE ÁRVORE DE DECISÃO ELABORADO PELO DEMANDANTE	95
FIGURA 27 - INTERNAÇÕES POR VÍRUS SINCIAL RESPIRATÓRIO IDENTIFICADO PELO DEMANDANTE	98

Sumário

MARCO LEGAL.....	3
AValiação DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	4
1. APRESENTAÇÃO	9
2. CONFLITOS DE INTERESSE	9
3. RESUMO EXECUTIVO	10
4. INTRODUÇÃO	14
4.1 ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA DOENÇA	14
4.2 FATORES DE RISCO	16
4.3 DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	17
4.4 RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO PELO VÍRUS SINCIAL RESPIRATÓRIO E A SIBILÂNCIA RECORRENTE OU ASMA	17
4.5 PREVENÇÃO	18
4.6 PASSAGEM TRANSPLACENTÁRIA DE ANTICORPOS	19
5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	20
5.1 PREÇO PROPOSTO PARA INCORPORAÇÃO	22
6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	24
6.1 EVIDÊNCIA CLÍNICA DO DEMANDANTE	25
6.2 DESCRIÇÃO DO ESTUDO SELECIONADO	26
6.3 EVIDENCIA ADICIONAL INCLUÍDA APÓS A CONSULTA PÚBLICA	31
6.4 AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS.....	34
6.5 CERTEZA DAS EVIDÊNCIAS	36
7. EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	38
7.1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA REALIZADA PELO DEMANDANTE	38
7.2. AVALIAÇÃO ECONÔMICA REALIZADA PELOS PARECERISTAS	39
7.2.1 <i>População do estudo</i>	40
7.2.2 <i>Horizonte temporal</i>	40
7.2.3 <i>Estrutura do Modelo</i>	40
7.2.4 <i>Determinação do risco de morte</i>	42
7.2.5 <i>Determinação do risco de infecção e internação</i>	43
7.2.6 <i>Determinação do risco de asma</i>	44
7.2.7 <i>Comparador</i>	45
7.2.8 <i>Custos</i>	45
7.2.9 <i>Utilidade</i>	46
7.2.10 <i>Resultados da análise de custo-efetividade</i>	48
7.2.11 <i>Análise de sensibilidade</i>	49
7.1.12. <i>Razão de custo-efetividade e índice de privação</i>	51
8. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	53
8.1. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO REALIZADA PELO DEMANDANTE	53
8.2. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO REALIZADA PELOS PARECERISTAS	54
8.3. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO REALIZADA PELOS PARECERISTAS APÓS A CONSULTA PÚBLICA	56
9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS E GOVERNAMENTAIS.....	57
10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	59
11. PERSPECTIVA DO PACIENTE	60

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR	60
14. CONSULTA PÚBLICA.....	61
15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC.....	78
16. DECISÃO	80
17. REFERÊNCIAS	81
APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIA DE BUSCA DOS PARECERISTAS	89
APÊNDICE 2 - FLUXOGRAMA PRISMA - PARECERISTAS	90
APÊNDICE 3 - EVIDÊNCIA CLÍNICA ENVIADA PELO DEMANDANTE	91
APÊNDICE 4 - AVALIAÇÃO ECONÔMICA ENVIADA PELO DEMANDANTE	95
APÊNDICE 5 - AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS UTILIZADOS NO MODELO DO DEMANDANTE.....	104
APÊNDICE 6 - MORTALIDADE DA POPULAÇÃO GERAL, POR ASMA E POR VSR.....	106
APÊNDICE 7 – PROBABILIDADE DE PERSISTIR COM ASMA APÓS INFECÇÃO ASSOCIADA AO VSR	106
APÊNDICE 8 - ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO DEMANDANTE.....	107
APÊNDICE 9 - COBERTURA VACINAL EM GESTANTES	109
APÊNDICE 10 – ESTIMATIVA DE CUSTO E IMUNIZAÇÕES PARA EVITAR ÓBITO E INTERNAÇÃO	111
APÊNDICE 11 – COEFICIENTE DE INTERNAÇÃO POR QUINTIL DO ÍNDICE DE PRIVAÇÃO	114

1. APRESENTAÇÃO

O presente relatório refere-se à avaliação da incorporação da vacina do vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) (Abrysvo®) para prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório em bebês até os seis meses de idade, por imunização ativa de gestantes com 32 a 36 semanas, no Sistema Único de Saúde (SUS), realizada por meio da análise das evidências científicas sobre eficácia, segurança, avaliação econômica e impacto orçamentário desta tecnologia, enviadas em julho de 2024 pela demandante Pfizer Brasil Ltda.

Este relatório foi elaborado pelos pareceristas do Núcleo de Avaliação de Tecnologias do Instituto Nacional de Cardiologia (NATS - INC), com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e a eficiência desta tecnologia, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

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

Indicação: Gestantes com 32 a 36 semanas para prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório em crianças até os seis meses de idade.

Demandante: Pfizer Brasil Ltda.

Introdução: O VSR é a principal causa de infecções de vias aéreas inferiores agudas em lactentes e crianças menores de dois anos. Pode ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade. Aproximadamente 10% dos pacientes na primo-infecção associada ao VSR serão hospitalizados, metade em unidade de terapia intensiva, sendo a taxa de hospitalização maior em lactentes até o quinto mês de vida. No Brasil, o VSR apresenta pico de circulação entre abril e agosto na região Sul e entre fevereiro e junho na região Norte. Os fatores de risco para infecção incluem: prematuridade, doenças pulmonares crônicas, cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar e imunossupressão. Não há tratamento específico para a infecção associada ao VSR e as medidas de suporte incluem hidratação, oxigenioterapia e fisioterapia respiratória. A prevenção por meio da imunização ativa dos lactentes ainda não está disponível no SUS, entretanto a imunização passiva pode ser feita com anticorpos monoclonais, como o palivizumabe, indicado no SUS apenas para crianças prematuras, nascidas com menos de 28 semanas ou crianças com doença pulmonar obstrutiva crônica ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica até dois anos de idade.

Pergunta: A vacina do VSR A e B recombinante é segura e eficaz para prevenir a doença do trato respiratório inferior e a doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em crianças até os seis meses de idade por imunização ativa em gestantes entre 32 e 36 semanas?

Evidências clínicas: Foi identificada apenas uma análise interina de um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, fase 3, duplo cego, com 7.392 gestantes saudáveis entre 24 e 36 semanas de gestação. As gestantes foram randomizadas para receber uma dose única da vacina VSR A e B ou placebo. O estudo avaliou a eficácia da vacina na prevenção de infecções respiratórias graves em lactentes nos primeiros 180 dias após o nascimento. A eficácia da vacina foi avaliada considerando uma população por protocolo que incluiu todos os bebês elegíveis que nasceram de mães que receberam a vacina ao qual foram randomizadas pelo menos 14 dias antes do parto. O estudo relata que esses bebês não receberam palivizumabe ou qualquer outro anticorpo monoclonal direcionado ao VSR. Os desfechos primários de eficácia foram infecção grave de vias aéreas inferiores associada ao VSR atendida por médicos e infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR atendida por médicos em lactentes em 90, 120, 150 e 180 dias após o nascimento. Nesta análise interina, cerca de 96% e 79% dos lactentes haviam realizado o acompanhamento de 30 e 180 dias, respectivamente. Destes, após 180 dias após o nascimento, 19 (0,5%) lactentes apresentaram infecção grave de vias aéreas inferiores no grupo da vacina em comparação com 62 (1,8%) no grupo placebo (Eficácia da vacina: 69,4% [IC 97,58%: 44,3-84,1%]). Além disso, a vacina reduziu as hospitalizações relacionadas ao VSR em 56,8% (IC 97,58% IC, 10,1 – 80,7%) após 180 dias. Os eventos adversos maternos foram, em sua maioria, leves a moderados, sendo os mais comuns: dor local, mialgia e cefaleia. Foram relatados 81 (2,2%) eventos adversos maternos graves ou com risco de vida ocorridos no primeiro mês após a vacinação no grupo que recebeu a vacina e 56 (1,5%) no grupo que recebeu o placebo. O percentual de partos prematuros no grupo vacinado foi maior (6,5% x 5,5%), mas sem significância estatística ($p=0,1399$). É importante destacar que o estudo não possui tamanho amostral para descartar aumento da prematuridade.

A certeza no conjunto das evidências foi classificada como baixa nos desfechos: infecção com atendimento médico e infecção grave de via aérea inferior associada ao VSR; e como moderada no desfecho parto prematuro.

Avaliação econômica: Os pareceristas realizaram uma análise de custo-utilidade, construindo um modelo híbrido do tipo árvore de decisão acoplado a um modelo de Markov, comparando a estratégia de vacinação com a de não vacinar, em um horizonte temporal *life-time*. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi estimada em R\$ 156.701,59/QALY.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental do uso da vacina variou entre R\$ 315 milhões no primeiro ano e R\$ 301 milhões no quinto ano, totalizando em cinco anos, entre R\$ 1,144 bilhões (*market share* de 46%), R\$ 1,543 bilhões (*market share* de 62%) e R\$ 1,966 bilhões (*market share* de 79%), sendo estimado que a nova tecnologia evitaria entre 24 e 43 mortes por ano (entre 123 e 211 mortes em 5 anos) e entre 31 mil e 56 mil internações por ano (entre 161 mil e 278 mil em 5 anos).

Experiências internacionais: Foram realizadas buscas em sete agências, entretanto foi evidenciado que apenas a agência francesa Haute *Autorité Santé* (HAS) avaliou a nova tecnologia e recomendou a vacinação de gestantes contra o VSR em gestantes entre 32 e 36 semanas de gestação. O CDC não recomenda a administração da vacina contra o VSR para gestantes que já a receberam em gestações anteriores.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Não foram identificadas tecnologias potenciais para imunização materna a fim de prevenir infecção pelo VSR.

Considerações finais: O VSR é uma das principais causas de infecções respiratórias graves em bebês de até seis meses. A vacinação de gestantes possui evidências de redução de risco de infecção grave, contudo a evidência é frágil, uma vez que provém da análise interina de um único ensaio clínico e com baixa certeza de evidência para os desfechos de eficácia. A vacinação contra o VSR apresentou resultados acima do limiar proposto de custo-efetividade no Brasil. O impacto orçamentário anual foi estimado entre R\$ 315 milhões e R\$ 301 milhões no primeiro e no quinto ano, sendo estimado que a oferta da nova tecnologia evitaria aproximadamente 34 mortes e 44 mil internações por ano neste cenário com cobertura vacinal de 62% das gestantes.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 68/2024 esteve aberta durante o período de 13/09/2024 a 23/09/2024 e recebeu duas inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades desta Chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto à especialistas, associações de pacientes e Centros de tratamento, contudo, não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

Recomendação preliminar: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de novembro de 2024, deliberaram por unanimidade dos presentes que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável para vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) para a prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelos vírus sincicial respiratório em bebês por imunização ativa em gestantes. Para esta recomendação foram considerados: a incerteza nas evidências publicadas em relação a dados de segurança, evidência de baixa qualidade e o elevado impacto orçamentário. Foi sugerido que o preço da dose da vacina tenha que ser reapresentado pela empresa para que seja viável uma potencial incorporação no SUS.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 95/2024 recebeu 1980 contribuições, das quais 99,6% foram favoráveis à incorporação da vacina. Os principais argumentos destacaram a necessidade de prevenir infecções graves pelo VSR em lactentes, garantindo acesso universal à tecnologia para reduzir as desigualdades no SUS. Ademais, foi enfatizado o potencial da vacina em reduzir hospitalizações e infecções graves das vias aéreas inferiores associadas ao VSR, contribuindo para menor sobrecarga do sistema de saúde e redução de custos assistenciais. Sociedades médicas, como a Sociedade Brasileira de Pediatria e a Sociedade Brasileira de Infectologia, reforçaram a segurança e eficácia da vacina, enquanto organizações da sociedade civil enfatizaram a importância de assegurar o acesso equitativo entre populações vulneráveis. A empresa fabricante contribuiu com questionamentos sobre aspectos metodológicos da avaliação econômica.

e propôs uma redução do preço da vacina (R\$ 195,00 ou USD 33,88, considerando câmbio de USD 1=R\$ 5,75). Com base nas contribuições recebidas, os pareceristas adotaram o modelo econômico elaborado pelo demandante com ajustes principalmente nos parâmetros de custo, logística e desperdício. A análise resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 148 mil por QALY, valor acima do limiar adotado no Brasil, sendo estimado que a vacina deveria custar R\$ 94,57 por dose para ser considerada custo-efetiva (51% abaixo do valor proposto). Uma análise adicional, considerando o índice de privação BrazDep, indicou que a vacina só é custo-efetiva, ao preço atual, no primeiro quintil da população, que corresponde aos grupos socioeconomicamente mais vulneráveis. A análise de impacto orçamentário, considerando um market share inicial de 30% no primeiro ano, com incremento de 5% ao ano até atingir 50% no quinto ano, estimou um custo incremental de R\$ 108 milhões no primeiro ano, totalizando R\$ 705 milhões em cinco anos. Essa ampliação da cobertura resultaria na prevenção de aproximadamente 18 mil internações e 7 mil consultas ambulatoriais no primeiro ano. Em relação à segurança, novos estudos identificados durante a consulta pública reforçaram as preocupações sobre o risco de parto prematuro. A análise final do estudo MATISSE indicou um aumento significativo da prematuridade em gestantes vacinadas entre 28 e 32 semanas (6,8% no grupo vacina vs. 4,8% no placebo, RR 1,43; IC 95%: 1,02–2,02). Além disso, a publicação final do estudo MATISSE identificou uma redução progressiva da eficácia da vacina ao longo do primeiro ano em relação às hospitalizações por VSR, caindo de 55,3% (IC 95%: 23,8–74,6) aos 180 dias para 24,2% (IC 95%: -11,1–48,6) em 360 dias.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 137ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de fevereiro de 2025, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação da vacina contra o vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) para prevenção da doença do trato respiratório inferior causado pelo VSR em recém-nascidos, conforme estratégia do Programa Nacional de Imunizações. Para esta recomendação os membros consideraram os seguintes fatores: a eficácia da vacina foi apresentada com redução do risco de infecção grave de vias aéreas inferiores de 70% e redução de atendimento médico em 51%. A classificação da certeza de evidência foi considerada baixa em ambos e rebaixada por ter sido utilizada avaliação do grupo por intenção de tratar e evidência indireta, por idade gestacional incluída no ensaio clínico ser diferente da demanda de incorporação. Sobre a segurança, o comitê entendeu que os dados mostram tendência de parto prematuro, porém sem significância estatística, não podendo afirmar se há relação causal entre vacinação e parto prematuro. A classificação da certeza de evidência para segurança foi moderada, rebaixada por imprecisão, ou seja, por intervalo de confiança amplo (RR:1,14; 0,95 – 1,37). Em relação às questões de segurança em que restaram algumas incertezas, novos estudos apresentados apontam para o aumento de risco de parto prematuro entre 28 e 32 semanas, que não ocorreu globalmente; aumento de casos de hipertensão arterial somente na coorte americana e maior incidência de asma entre os vacinados, evento descartado. Sobre eventos adversos, o coordenador do PNI deixou claro ao comitê que haverá a farmacovigilância rigorosa da vacina, com foco na gestante, processo que irá gerar dados, que além de reportados às agências reguladoras, servirão para futuras alterações de indicações da vacina no país. Além disso, a principal dúvida restava não em termos de eficácia, mas de efetividade, devido à janela curta de aplicação na gestante (após a imunização, 14 dias para produção de anticorpos e tempo até o parto para passagem de anticorpos ao feto). Em bula a vacina está aprovada em gestantes entre 24 a 36 semanas de IG, para gestação única e não complicada – faixa de IG solicitada pelo demandante – porém, inicialmente, o PNI para esta demanda orientou reduzir a IG para 32 a 36 semanas, especialmente por questões relativas à segurança – risco de parto prematuro. Sobre a decisão de limitar ou não a idade gestacional ficou acordado que a definição da IG se daria a partir das reuniões técnicas do CTAI, em consonância com as diretrizes da OMS. Em relação aos estudos econômicos, a empresa apresentou proposta de redução de preço da vacina, que passou de 260 reais para 195 reais por dose – foram calculados os novos valores de RCEI, de R\$180.300,50/QALY para R\$148.030,45/QALY e de impacto orçamentário da ordem de 300 milhões por ano a depender do percentual de cobertura vacinal das gestantes. Apesar de ainda serem valores elevados, o comitê considerou a incorporação conjunta das duas tecnologias, o anticorpo niservimabe para prematuros de todas as idades gestacionais e a vacina para aqueles bebês a

termo estarem protegidos nos primeiros seis meses de vida, estratégia elegida pelo Ministério da Saúde para o enfrentamento do VSR nas populações e faixas etárias de maior risco de internação e óbito. Portanto, se considerou a relevância de ambas as tecnologias para a política de saúde e o interesse do PNI em fornecer a vacina. Assim foi assinado o Registro de Deliberação Nº 972/2025.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a vacina VSR A e B (recombinante) em gestantes para prevenção da doença do trato respiratório inferior causado pelo VSR em recém-nascidos, conforme estratégia do Programa Nacional de Imunizações, publicada no Diário Oficial da União número 39, seção 1, página 112, em 24 de fevereiro de 2025.

Tabela 1 - Compêndio econômico

Parâmetro	Comentário
Preço CMED ¹	R\$ 942,61 - PMVG 18% (R\$ 671,62 - PMVG sem imposto).
Preço inicial proposto para incorporação ²	R\$ 260,00 (desconto de 62% em relação ao PMVG sem imposto).
Preço final proposto ²	R\$ 195,00 (USD 33,88, considerando câmbio de 1USD/R\$5,75)
Desconto sobre preço CMED	70% (em relação ao PMVG sem imposto)
Preço da tecnologia para ficar abaixo do limiar de custo-efetividade	R\$ 94,57 (limiar de R\$ 40.000,00/QALY), corresponde a 51% de desconto referente ao preço proposto pelo demandante na consulta pública com importação direta.
Custo do tratamento por paciente	R\$208,65 por gestante por ano.
RCEI final	R\$ 148.030,45/QALY.
População estimada	Estimado 2,476 milhões de gestantes no primeiro ano e 2,363 no quinto ano, totalizando 12 milhões de gestantes em 5 anos. A imunização será realizada em 742 mil e em 1,181 milhão de gestantes no primeiro e no quinto ano (cobertura vacinal de 30% e 50%).
Impacto orçamentário incremental	Entre R\$ 108 milhões e R\$ 172 milhões no primeiro e no quinto ano com a cobertura vacinal de 30% e 50% da população de gestantes, respectivamente. Totalizando em 5 anos 705 milhões.
Número de doses estimada	779 mil doses no primeiro ano e 1,240 milhões de doses no quinto ano. Média de doses anuais (unidades da vacina): 1,013 milhões. Considerando cobertura vacinal de 30% com incremento de 5% ao ano e 50% no quinto ano e taxa de desperdício de 5%.

Legenda: ¹Consulta CMED realizada em 06 de setembro de 2024; ²preço proposto pelo demandante isento de impostos por compra via importação direta; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo; RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental; QALY: *Quality-Adjusted Life Years* ou Anos de Vida Ajustados por Qualidade.

4. INTRODUÇÃO

O vírus sincicial respiratório (VSR) é um RNA vírus, envelopado, pertencente à família *Paramyxoviridae*, que se divide em dois grupos antigênicos (A e B). Este vírus causa infecção aguda do trato respiratório em indivíduos de todas as idades (1,2), pelo contato direto com secreções respiratórias de pessoas infectadas ou através de superfícies ou objetos contaminados (2), sendo a porta de entrada da infecção a membrana mucosa dos olhos, boca ou nariz.

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O período de incubação da doença varia entre quatro e cinco dias e o de excreção viral entre dois e oito dias ou até a melhora clínica, podendo ser maior em lactentes ou pacientes imunocomprometidos. O quadro clínico varia desde pacientes assintomáticos, até formas graves com acometimento de vias aéreas inferiores, esta é mais frequente na primo-infecção (2). A maioria das crianças é infectada no primeiro ano de vida e, geralmente, todas serão expostas ao vírus até os dois anos, com reinfecções ocorrendo ao longo de toda a vida (2).

O VSR é a principal causa de infecções de vias aéreas inferiores agudas em lactentes e crianças menores de dois anos, podendo ser responsável por até 75% das bronquiolites e 40% das pneumonias durante os períodos de sazonalidade (2). Aproximadamente 10% dos pacientes na primo-infecção associada ao VSR serão hospitalizados, sendo que 5% em unidade de terapia intensiva, sendo a taxa de hospitalização maior em lactentes até o quinto mês de vida (3).

Em 2019, foram estimados 33 milhões de episódios de infecções de vias aéreas inferiores associada ao VSR no mundo, resultando em 3,6 milhões de hospitalizações e 26.300 mortes hospitalares em crianças menores de cinco anos (4). Já nos lactentes menores de seis meses, foram estimados 6,6 milhões de infecções de vias aéreas inferiores, 1,4 milhões de hospitalizações e 13.300 mortes hospitalares associadas ao VSR (4,5).

No Brasil, em 2023, foram notificados no total 247 mil casos de síndrome respiratória aguda grave por vários agentes (SRAG) hospitalizados (Figura 1). Os vírus identificados com maior frequência foram: SARS-CoV-2 (43%), VSR (26%) e influenza (12%). Em relação aos óbitos, foram notificados 22 mil óbitos, sendo o SARS-CoV-2 o vírus mais prevalente, identificado em 80% dos casos (6).

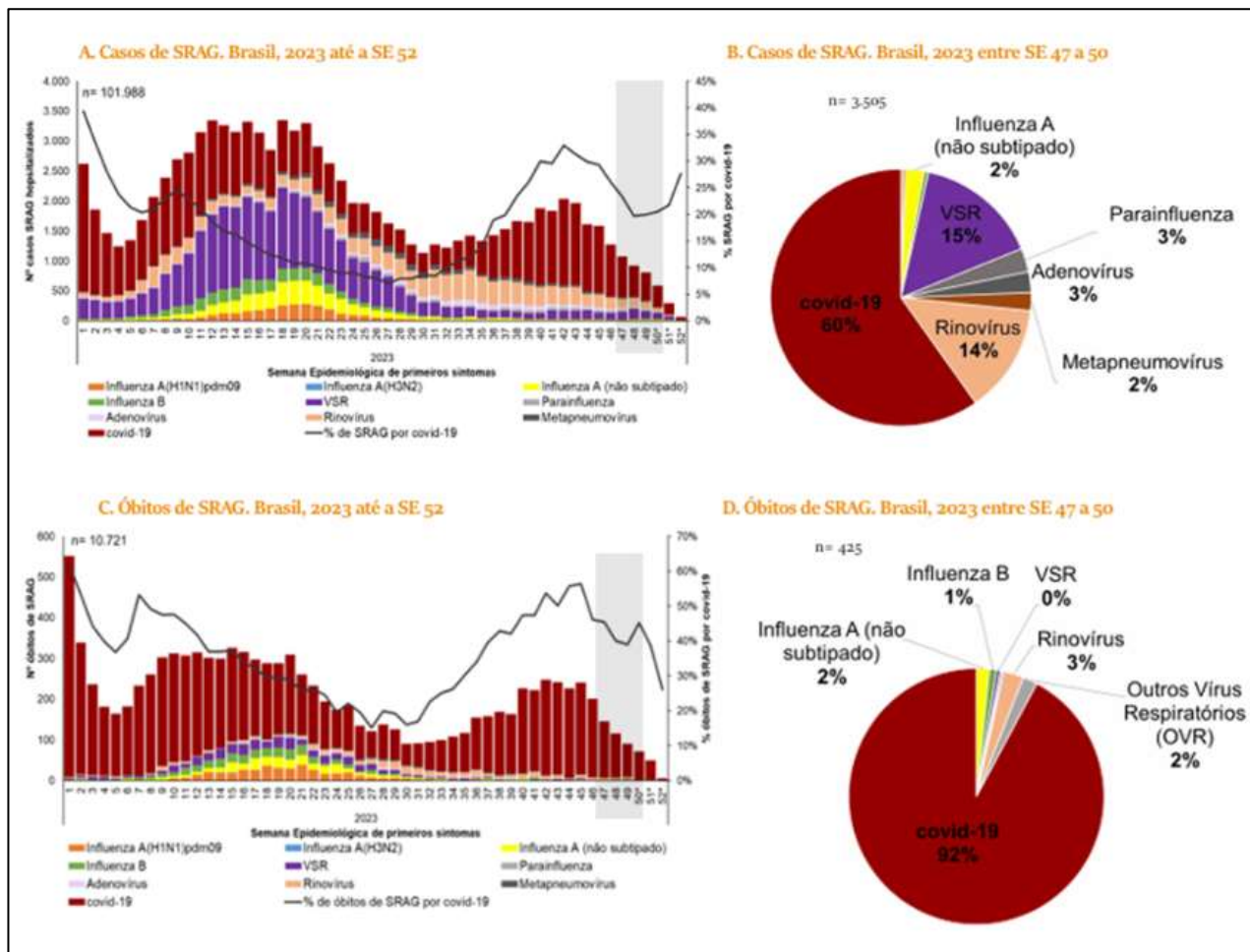


Figura 1 - Casos e óbitos por SRAG no Brasil em 2023.

Legenda: SRAG: Síndrome respiratória aguda grave; VSR: Vírus sincicial respiratório ;SE: semana epidemiológica.

Fonte: Extraído de Informe Vigilância das Síndromes Gripais Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente/ MS – Semana epidemiológica 52/2023 (6).

Em menores de um ano, é possível observar 60 mil notificações de SRAG e 889 óbitos, o agente viral foi identificado em 32 mil casos (Figura 2), sendo o VSR, o agente mais frequentemente identificado em 58% (18.635) dos casos, sendo responsável por 24,7% (220/889) dos óbitos, em 2023 (6).

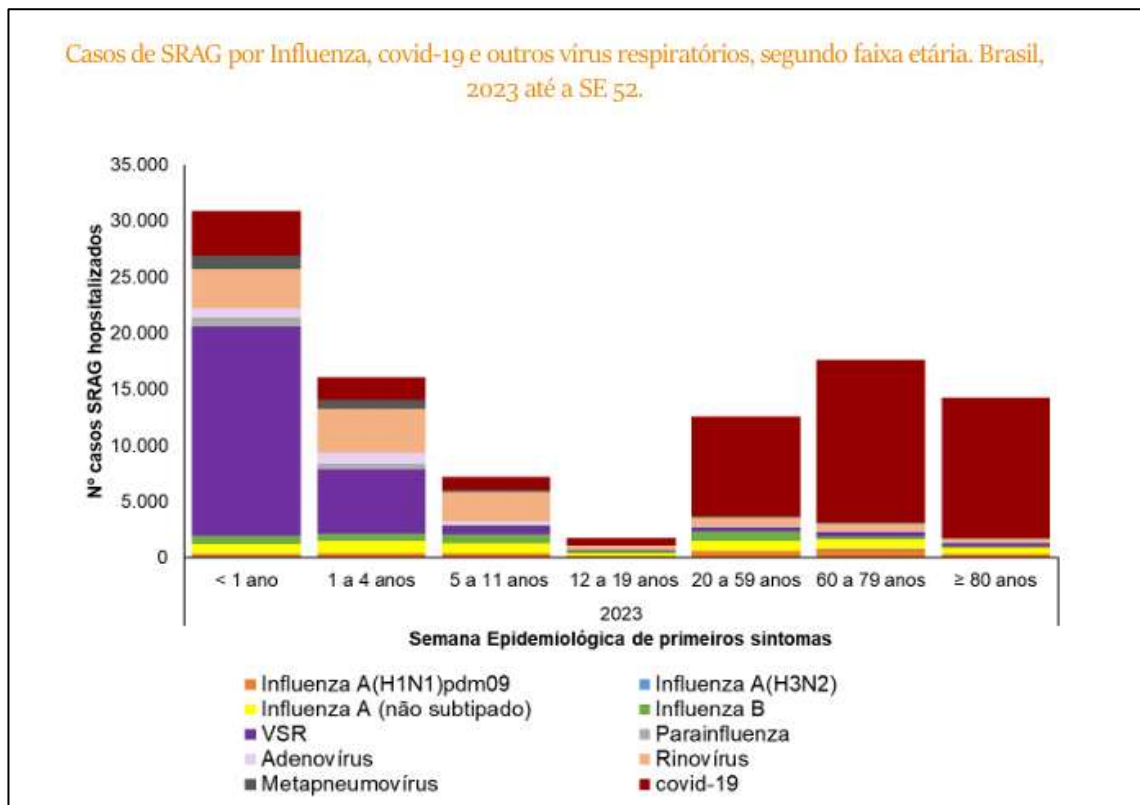


Figura 2 - Casos de SRAG em 2023 por faixa etária

Legenda: SRAG: Síndrome respiratória aguda grave; VSR: Vírus sincicial respiratório; SE: semana epidemiológica.

Fonte: Extraído de Informe Vigilância das Síndromes Gripais Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente/ MS – Semana epidemiológica 52/2023 (6).

O VSR possui um aspecto sazonal bem estabelecido e o entendimento deste padrão em cada região é importante para guiar a alocação de recursos, inclusive com as estratégias de prevenção (7). No Brasil, o VSR apresenta pico de circulação entre abril e agosto na região Sul, e entre fevereiro e junho na região Norte (2), conforme ilustrado no Quadro 1.

Quadro 1 - Sazonalidade do vírus sincicial respiratório no Brasil

Região	Pico de circulação do VSR
Norte	Fevereiro a Junho
Nordeste	Março a Julho
Centro Oeste	Março a Julho
Sudeste	Março a Julho
Sul	Abril a Agosto

Legenda: VSR: Vírus sincicial respiratório

Fonte: Adaptado de DIRETRIZES PARA O MANEJO DA INFECÇÃO CAUSADA PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO (VSR) – 2017 (2)

4.2 Fatores de risco

Os fatores de risco incluem prematuridade, doenças pulmonares crônicas, imunossupressão e cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar, em especial as cardiopatias acianóticas em uso de medicamentos para tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e com indicação de procedimento cirúrgico ou cardiopatias com hipertensão pulmonar grave (1,8). Outros fatores de risco são: a presença de fumantes no domicílio, baixa escolaridade dos pais, crianças que frequentam creche (1).

4.3 Diagnóstico e Tratamento

A principal manifestação clínica da infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR em lactentes é a bronquiolite, o seu diagnóstico é clínico, sendo os sinais e sintomas mais frequentes: febre, tosse, cianose, taquipneia, sibilos e esforço respiratório. O uso de exames para detecção viral, como isolamento viral em cultura de tecido, detecção de antígenos virais, reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real ou sorologia, está indicado em pacientes imunocomprometidos ou em formas graves da doença (2).

Não há tratamento específico para a infecção associada ao VSR e as medidas de suporte incluem hidratação, oxigenioterapia e fisioterapia respiratória (1,2).

4.4 Relação entre a infecção pelo vírus sincicial respiratório e a sibilância recorrente ou asma

A relação entre a infecção por VSR e o desenvolvimento de asma tem sido objeto de estudo (9–12). A revisão sistemática de Verwey (9), que incluiu 31 estudos e teve como objetivo avaliar a presença de sequela na função pulmonar após infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR durante a infância, evidenciou que as crianças apresentam, com frequência, prova de função pulmonar anormal nos três primeiros anos de vida após infecção pelo VSR, sugerindo um padrão obstrutivo. Dentre as limitações desta revisão, destaca-se que alguns resultados foram considerados conflitantes, já que os estudos incluídos foram considerados heterogêneos, por não apresentarem padronização em relação aos testes utilizados para avaliar a função pulmonar e por avaliarem indivíduos com idades diferentes, tanto da infecção associada ao VSR, quanto da avaliação pulmonar, estas diferenças impossibilitaram a sumarização dos resultados por meio de metanálise (9).

Apesar disso, a coorte prospectiva norte-americana (12), que acompanhou indivíduos saudáveis nascidos a termo entre junho de 2012 e dezembro de 2013, desde o nascimento até o quinto ano de vida, identificou que, as crianças com infecção prévia associada ao VSR no primeiro ano de vida apresentavam asma com maior frequência, quando comparadas àquelas sem infecção associada ao VSR no primeiro ano (Risco Relativo: 0,74, IC 95%: 0,58-0,94, $p=0,014$), sendo esta diferença considerada estatisticamente significativa até os dois anos, onde a sibilância recorrente ocorreu em uma proporção maior de indivíduos que tiveram a primo-infecção durante o primeiro ano de vida, conforme Figura 3 (12).

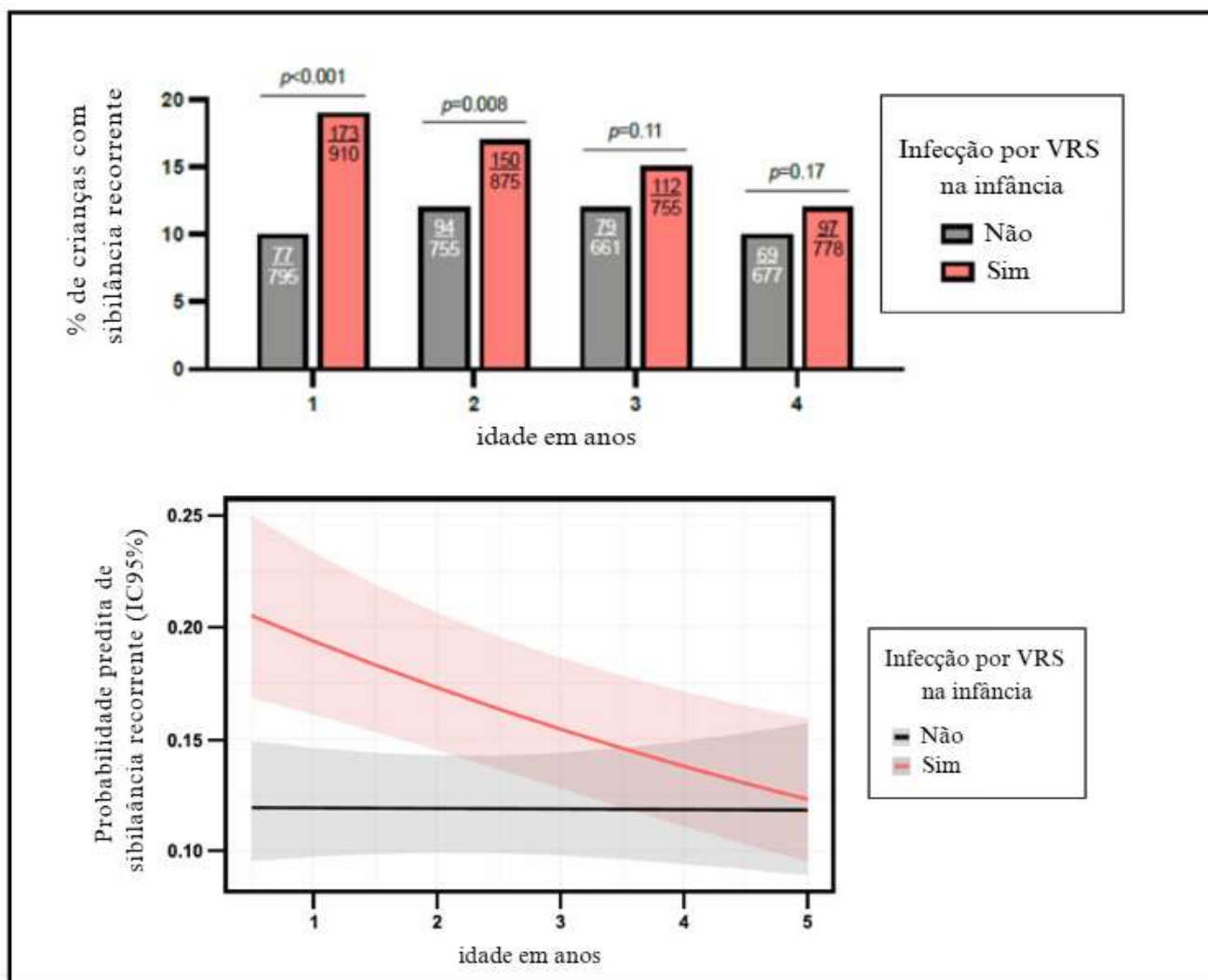


Figura 3 - Sibilância recorrente entre 1 e 5 anos de idade.

Legenda: VSR: Vírus sincicial respiratório.

Fonte: Adaptado de Salazar, 2023 (12).

4.5 Prevenção

A prevenção por meio da imunização ativa dos lactentes ainda não está disponível (1). Entretanto, a presença de anticorpos neutralizantes em elevados títulos, adquiridos passivamente pela mãe, está associada com menor risco de hospitalização. A imunização passiva de lactentes pode ser feita diretamente com anticorpos monoclonais, como o palivizumabe, ou indiretamente, por vacinação materna, com a transferência transplacentária dos anticorpos para o feto ocorrendo principalmente no trimestre final da gestação (1).

A profilaxia com o anticorpo monoclonal específico, palivizumabe, é capaz de prevenir formas graves da doença e é recomendada para grupos de alto risco (2). A incorporação do palivizumabe foi aprovada pela CONITEC em 2013 (8) para a prevenção da infecção associada ao VSR de acordo com os seguintes critérios:

- Crianças prematuras nascidas com idade gestacional ≤ 28 semanas (até 28 semanas e 6 dias) com idade inferior a 1 ano (até 11 meses e 29 dias).

- Crianças com idade inferior a 2 anos (até 1 ano, 11 meses e 29 dias) com doença pulmonar crônica da prematuridade (displasia broncopulmonar) ou doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada.

Em relação a imunização da gestante, estudos referentes a três tecnologias foram publicados nos últimos anos. A vacina elaborada pela Novavax, no estudo de fase III, apresentou uma redução relativa de 39,4% (IC95% 5,3-61,2%) das infecções respiratórias de trato inferior associadas ao VSR em lactentes de até 90 dias, não atingindo o critério pré-especificado de 60% de eficácia (1,13). Já a vacina produzida pela GlaxoSmithKline (14), teve seu estudo de fase III interrompido, por aumento do risco de parto prematuro (RR 1,37; IC95% 1,08-1,74, $p=0,01$) e de morte neonatal (RR 2,16; IC95% 0,62-7,56, $p=0,23$). E a terceira tecnologia, a vacina do VSR A e B (recombinante) Abrysvo®, teve publicada uma análise interina do ensaio clínico randomizado fase III (15) e é o objeto desta demanda.

4.6 Passagem transplacentária de anticorpos

A imunização da gestante representa uma estratégia para reduzir o impacto de infecção e sepse neonatal, ao aumentar a produção de anticorpos maternos específicos contra o patógeno para o qual a vacina foi desenvolvida (16).

A transferência transplacentária de anticorpos é de imunoglobulina G (IgG) e depende da idade gestacional (16). Apesar do processo iniciar no primeiro trimestre da gestação (Figura 4), a maior parte da transferência de anticorpos IgG ocorre após a 28ª semana, sendo que, no recém-nascido a termo, a IgG do lactente supera os níveis de anticorpos maternos (16,17).

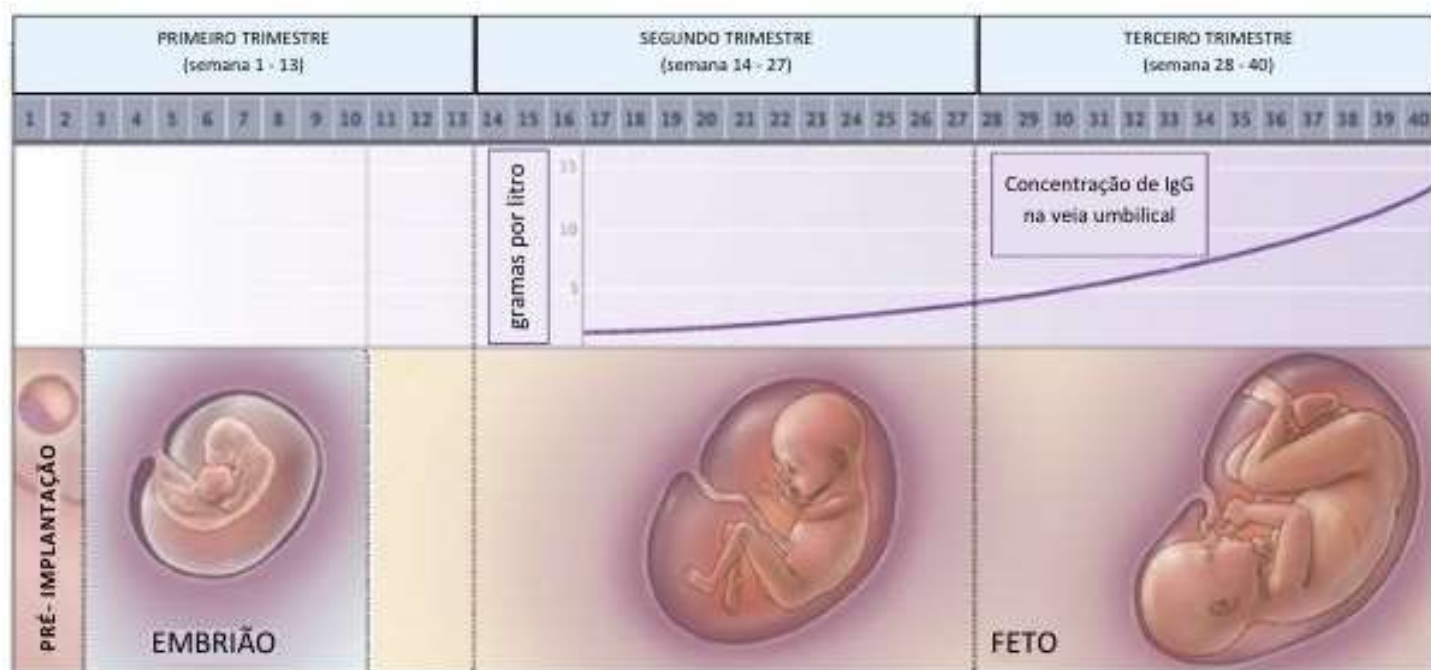


Figura 4 - Transferência transplacentária de anticorpo.
Adaptado de Omer; S 2017 (18).

A transferência transplacentária de anticorpos depende da totalidade de anticorpos maternos, e a concentração de anticorpo materno no neonato determina a efetividade da proteção (16). Quanto mais IgG específica o feto receber, por mais tempo será essa proteção (17).

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

No Quadro 2 são apresentados os dados da descrição técnica da vacina. Em relação à idade gestacional optou-se por seguir a demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente do Ministério da Saúde (SVSA/MS). A empresa Pfizer Brasil LTDA. solicitou a vacinação para gestantes entre 24 e 36 semanas, conforme indicação em bula (19).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da tecnologia

Tipo	Medicamento.
Princípio ativo	Vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante).
Nome comercial	Abrysvo®.
Apresentação	pó liofilizado para solução injetável com diluente contém 120 mcg de vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante).
Detentor do registro	Pfizer Brasil LTDA - Registro: 1.2110.0498.
Fabricante	Pfizer Manufacturing Belgium NV.
Indicação aprovada na Anvisa	Prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças desde o nascimento até os 6 meses de idade por imunização ativa em gestantes. Prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo VSR em indivíduos maiores de 60 anos de idade.
Indicação proposta	Prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em crianças desde o nascimento até os 6 meses de idade por imunização ativa em gestantes entre 32 e 36 semanas.
Posologia e Forma de Administração	Dose única – solução injetável de 0,5 ml por via intramuscular preferencialmente na região do deltoide.
Patente	Depositante: Pfizer INC. Número do pedido: BR112018010805-7 A2. Data do Depósito: 09/12/2016. Data da Publicação Nacional: 27/11/2018. O pedido nº BR112018010805-7 A2 não tem informado a data da concessão ou vigência.

Fonte: Bula Anvisa (19) e Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Contraindicações:

A Vacina do VSR A e B (recombinante) é contraindicada nos casos de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer componente da vacina (19).

Advertência e precauções:

- Hipersensibilidade e anafilaxia (19).

É recomendada a observação do vacinado por pelo menos 15 minutos após a vacinação (19).

- Trombocitopenia e transtornos de coagulação (19).

A vacina deve ser administrada com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer transtorno de coagulação, pois pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular nesses indivíduos (19).

- Doença concomitante

A vacinação deve ser adiada em indivíduos com doença febril aguda. Entretanto, infecção menor, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação (19).

- Reações relacionadas à ansiedade

Reações relacionadas à ansiedade, incluindo reações vasovagais (síncope), hiperventilação ou reações relacionadas ao estresse podem ocorrer em associação com vacinação (19).

- Indivíduos imunocomprometidos

Não há dados sobre o uso da vacina em indivíduos imunocomprometidos. Estes, incluindo aqueles em uso de terapia imunossupressora, podem apresentar diminuição da resposta imune à vacina (19).

- Gravidez

Estudos com gestantes não indicaram malformações, nem toxicidade fetal/neonatal (19).

- Risco Potencial de Nascimento Prematuro

Consta em bula, que um desequilíbrio numérico em nascimentos prematuros em receptores da vacina foi observado quando comparado aos receptores de placebo em dois estudos clínicos (19). Os dados disponíveis são insuficientes para estabelecer ou excluir uma relação causal entre nascimento prematuro e a vacina (19).

A vacina do VSR A e B recombinante é um medicamento classificado na categoria A de risco de gravidez (19).

- Lactação

Não se sabe se a vacina é excretada no leite humano (19).

REAÇÕES ADVERSAS

- As reações adversas com frequência muito comum ($\geq 1/10$) foram: cefaleia, mialgia e dor no local da injeção. Já as reações com frequência comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) foram: edema e eritema no local da injeção (19).

Limitações da efetividade da vacina:

- Como qualquer vacina, a vacinação com Abrysvo® pode não proteger todos os vacinados (19).

Armazenamento:

- Conservação sob refrigeração entre 2°C e 8°C. O produto deve ser administrado imediatamente após o preparo, caso não seja possível, pode ser armazenado sob refrigeração ou em temperatura

ambiente (de 15 °C a 30 °C) por até quatro horas. Após quatro horas, se não utilizado, o produto deve ser descartado (19).

- Não congelar (19).
- Pode ser utilizada por 24 meses a partir da data de fabricação (19).

Posologia

- Administrada em dose única (0,5 mL) em gestação de 24 a 36 semanas (19).

Interações medicamentosas

- A vacina do VSR A e B recombinante pode ser administrada concomitantemente com a vacina influenza. No entanto, foram observados títulos de neutralização do VSR A e B e inibição da hemaglutinação da gripe A e B mais baixos quando foram administradas em conjunto. A relevância clínica deste achado é desconhecida (19).
- É recomendado um intervalo de duas semanas entre a administração da vacina do VSR A e B recombinante e a administração da vacina contra tétano, difteria e coqueluche acelular (dTpa). Apesar de mantida as respostas imunológicas aos vírus VSR A, VSR B, difteria e tétano, a resposta imunológica à coqueluche foi reduzida. A relevância clínica deste achado é desconhecida (19).

5.1 Preço proposto para incorporação

Uma pesquisa de preço foi realizada em agosto de 2024 e não identificou nenhuma compra pública deste imunizante no sítio eletrônico Banco de Preços em Saúde (BPS) (20), do Ministério da Saúde. O preço proposto para sua incorporação no SUS pela empresa foi de R\$ 260,00, considerando uma aquisição da vacina por meio da importação direta da Pfizer internacional, isento de imposto, conforme o Quadro 3. No momento, a vacina está disponível para compras apenas na rede privada. Este valor proposto corresponde a um desconto de 61% em relação ao preço máximo de venda ao governo (PMVG sem imposto) de R\$ 671,62, publicado em outubro de 2024 pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED) (21). Importante destacar que estes valores não incluem os custos da aplicação, distribuição e desperdício de doses.

Quadro 3. Preço estimado da tecnologia para incorporação.

Medicamento	Apresentação	PMVG sem imposto	PMVG 18% ¹	Preço proposto para incorporação ²
Abrysvo	120 mcg (60 mcg + 60 mcg) pó Liofilizado para solução injetável com diluente em seringa preenchida	R\$ 671,62	R\$ 942,61	R\$ 260,00

Legenda: CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; ¹Preços máximo de venda ao governo (PMVG) 18%, consulta realizada em 20 de outubro de 2024 no documento publicado em outubro de 2024; ²O preço proposto isento de imposto, com aquisição da vacina por meio de importação direta da Pfizer internacional.

Aspectos regulatórios:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA): No Brasil, a vacina recebeu autorização de registro em 1º de abril de 2024, para prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior em crianças desde o nascimento até os 6 meses de idade, por imunização ativa em gestantes; seu uso também foi autorizado na prevenção da doença do trato respiratório inferior causada pelo VSR em indivíduos com 60 anos de idade ou mais, população também considerada de alto risco (19).

U.S Food & Drug Administration (FDA): Em 21 de agosto de 2023, a FDA aprovou o uso da vacina em grávidas para uso entre 32 e 36 semanas de idade gestacional, para prevenção da infecção do trato respiratório inferior e infecções severas provocadas pelo VSR em bebês desde o nascimento até os 6 meses de vida (22).

European Medicines Agency (EMA): recomenda a vacinação em grávidas para uso entre 24 e 36 semanas (23).

A recomendação da EMA se baseia numa proteção antecipada para os bebês, em consonância com o momento da administração durante o ensaio de registro, já a FDA concentra o período de vacinação entre 32 e 36 semanas de gestação com base em preocupações sobre um possível aumento nos partos prematuros associados à vacina (23).

Essa diferença nas recomendações decorre de interpretações variadas dos dados de segurança, particularmente sobre o risco de partos prematuros (24). A avaliação da EMA concluiu que não há grandes preocupações quanto a segurança e que, consequentemente, os benefícios da vacinação superam os riscos, permitindo sua administração mais precocemente (23). O FDA, por outro lado, ressaltou um pequeno (embora não significativo) aumento nas taxas de nascimentos prematuros na coorte que recebeu a vacina durante o estudo pivotal (22). A inquietação apresentada pela FDA se fundamenta nos resultados preliminares apresentados em vacina similar produzida pela GSK, que motivaram sua interrupção devido a um aumento significativo nos nascimentos prematuros, associados à mortalidade neonatal (13,25). Como as evidências disponíveis são incipientes, ainda não é possível estabelecer uma relação de casualidade entre a vacinação e o risco aumentado de parto prematuro. Desse modo, a FDA, por precaução, limitou o período de vacinação para após a 32ª semana (22). Essa medida se concentra também no objetivo de garantir o licenciamento da vacina e seu acesso em regiões desproporcionalmente afetadas pelo VSR, especialmente em países de baixa e média renda, uma vez que a grande maioria (97%) das mortes atribuíveis ao VSR ocorre nesses países, e quase metade delas nos primeiros seis meses de vida. Ademais, em países de alta renda, existe a opção alternativa de administrar anticorpos monoclonais para proteger os bebês no início da vida (4).

Desse modo é fundamental pesar cuidadosamente todos os riscos e benefícios relacionados aos diferentes momentos de administração da vacina, considerando que adiar a vacinação implica em redução da cobertura entre bebês nascidos prematuramente, e, de outra forma, vacinar nos estágios iniciais da gravidez resulta em transferência menos eficiente de anticorpos placentários (24).

Na tentativa de elucidar essa questão, foi desenvolvido um modelo matemático a fim de prever o impacto potencial da vacinação materna contra o VSR, na prevenção de mortes relacionadas ao vírus, a depender do momento da vacinação. O modelo descreveu a dinâmica dos anticorpos maternos após a vacinação, incluindo seu aumento, redução e o transporte transplacentário para o feto. Além disso, ele analisou os níveis de anticorpos presentes no nascimento do bebê e o período pós-natal em que esses níveis são suficientemente elevados para proteger a criança contra infecções graves por VSR. O modelo foi parametrizado com base nas características clínicas da vacina Abrysvo® e nos dados de mortalidade de países de baixa e média renda. O estudo concluiu que, se a vacinação precoce for segura em relação ao nascimento prematuro, o período mais favorável para a administração da vacina seria entre 24 e 27 semanas de gestação (24).

As diretrizes da FDA restringem a vacinação para após a 32ª semana de gravidez e, como são necessárias aproximadamente duas semanas após a vacinação para uma resposta imunológica eficaz, as crianças nascidas antes da 34ª semana de gravidez não se beneficiarão da vacina segundo essas diretrizes (22). Entretanto, de acordo com a EMA, os bebês nascidos antes das 34 semanas de gravidez ainda podem estar protegidos contra o VSR por até 142 dias se suas mães forem vacinadas relativamente cedo durante a gravidez (23).

6. EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

O objetivo desta seção foi analisar criticamente as evidências científicas sobre eficácia e segurança da vacina do VSR A e B recombinante para prevenção da doença de vias aéreas inferiores e da doença grave de vias aéreas inferiores causada pelo VSR em bebês, visando avaliar sua incorporação no SUS.

Pergunta de pesquisa

A pergunta de pesquisa elaborada pelo demandante está no Apêndice 3, sendo elaborada a seguinte pergunta de pesquisa pelos pareceristas para a busca e a seleção de evidências: A vacina do VSR A e B recombinante é segura e eficaz para prevenir a doença do trato respiratório inferior e a doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em crianças até os seis meses de idade por imunização ativa em gestantes entre 32 e 36 semanas? A pergunta está apresentada com base no acrônimo PICOT (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfechos] e tipo de estudo), descrito no Quadro 4.

Quadro 4. Acrônimo PICOT para pergunta de pesquisa elaborado pelos pareceristas.

População	Gestantes entre 32 e 36 semanas.
Intervenção	Vacina do vírus sincicial respiratório A e B recombinante fabricada pela Pfizer (VSR PreF).
Comparador	Placebo.
Desfechos	Eficácia – Infecção pelo vírus sincicial respiratório tipo A e B confirmada, hospitalização e óbitos decorrentes por infecção do vírus sincicial respiratório tipo A e B em criança do nascimento aos 6 meses. Segurança – eventos adversos tanto na gestante, quanto na criança, fatalidades (relacionado ou não ao tratamento oferecido), desfechos relatados pelos pacientes e qualidade de vida.
Tipo de estudo	Revisão sistemática com ou sem metanálises e ensaios clínicos randomizados (mínimo em Fase III). Para segurança, serão também incluídos estudos observacionais de coorte prospectiva.

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados: Medline, Embase, Cochrane Library, LILACS e BRISA, em maio e junho de 2024, estando a estratégia de busca disponível no Apêndice 1.

A seleção foi realizada de forma pareada e independente, inicialmente por título e resumo e, posteriormente, por leitura do texto completo dos estudos potencialmente elegíveis. A seleção final dos estudos se baseou nos critérios de inclusão definidos no Quadro 4. Ao final do processo de seleção, foram incluídos para análise apenas uma análise interina de um ensaio clínico randomizado, conforme apresentado no fluxograma PRISMA (Apêndice 2).

6.1 Evidência clínica do demandante

A empresa demandante apresentou em seu relatório a pergunta de pesquisa e informações relacionadas a sua busca e seleção. Uma análise comparativa entre a pesquisa e seleção realizada pelo demandante e a pelos pareceristas é apresentada no Quadro 5. Detalhes da busca realizada pelo demandante estão apresentadas no Apêndice 3.

Quadro 5 – Comparação entre as estratégias de busca bibliográfica do demandante e pareceristas

Descrição	Demandante	Pareceristas
Pergunta de pesquisa: População	Gestantes saudáveis entre 24 e 36 semanas e os seus respectivos bebês. Considerado parcialmente adequado .	Conforme demanda da SVSA -Gestantes entre 32 e 36 semanas e seus respectivos bebês.
Pergunta de pesquisa: Intervenção	Vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante).	Vacina do vírus sincicial respiratório A e B recombinante fabricada pela Pfizer (VSR PreF).
Pergunta de pesquisa: Comparador	Placebo ou não vacinar.	Placebo ou não vacinar.
Pergunta de pesquisa: Desfecho	Desfechos Primários: Prevenção da doença grave do trato respiratório inferior e da doença do trato respiratório inferior. Desfechos Secundários: Hospitalização por vírus sincicial respiratório, eventos adversos gerais e Eventos adversos graves ou sérios (graus 3 e 4). Considerado parcialmente adequado .	Desfecho de eficácia – Infecção pelo vírus sincicial respiratório tipo A e B confirmada, hospitalização e óbitos decorrentes por infecção do vírus sincicial respiratório tipo A e B em criança do nascimento aos 6 meses. Desfecho de segurança – eventos adversos tanto na gestante, quanto na criança, fatalidades (relacionado ou não ao tratamento oferecido). Desfechos de qualidade de vida.
Pergunta de pesquisa: Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizados. Considerado parcialmente adequado .	Ensaio clínico randomizados fase 3, revisões sistemáticas e estudos observacionais de coorte prospectiva.
Estratégia de busca e bases de dados consultadas	Busca em três bases de dados com estratégia de busca parcialmente adequada para cada base.	Ajustada, acrescentando na busca, além de gestantes, crianças menores de um ano. Foi incluída busca na LILACS e BRISA. Foi incluído filtro de 10 anos na base Medline.
Estudos incluídos	Foi incluído um ensaio clínico randomizado ¹ .	Foi incluído um ensaio clínico randomizado ¹ .

Legenda: LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; BRISA: Base Regional de *Informes de Evaluación de Tecnologías em Salud de Las Américas*; ¹O único estudo incluído tanto pelo demandante, quanto pelos pareceristas foi a publicação de Kampmann e colaboradores (15), 2023 é uma análise interina de um ensaio clínico randomizado de fase 3, onde apenas 79% dos lactentes haviam realizado o acompanhamento até 180 dias.

6.2 Descrição do estudo selecionado

Kampmann, B e colaboradores, 2023 (Estudo MATISSE)(15)

Esta publicação interina do estudo fase 3, um ensaio clínico randomizado (ECR), duplo cego, com 7.392 gestantes saudáveis entre 24 e 36 semanas de gestação, conduzido em 18 países, incluindo 74 participantes (1%) do Brasil, entre 2020 e 2022 (15). Foram randomizadas para receber uma dose única intramuscular da vacina do VSR A e B (recombinante) (120 µg) 3695 gestantes e 3697 destinadas para o grupo placebo (15).

Foram incluídas no estudo gestantes saudáveis em acompanhamento pré-natal segundo os requisitos do seu país, que realizaram um exame ultrassonográfico para detecção de anomalias fetais a partir da 18ª semana de gestação, sem alterações significativas (15). Além disso, antes da randomização, foram realizados testes para HIV, sífilis e hepatite B sendo incluídas as que tiveram resultados negativos (15). Dentre os diversos motivos de exclusão estão: participantes com histórico de reação alérgica grave associada a uma vacina; resultados de testes sorológicos positivos para condições endêmicas regionais; fertilização *in vitro* e complicações ou anormalidades na gravidez no momento do consentimento; histórico de gestações anteriores com parto prematuro (≤ 34 semanas), natimorto, morte neonatal ou bebê com doença genética ou anomalia congênita significativa; condições psiquiátricas agudas ou crônicas, incluindo ideação ou comportamento suicida recente, ou anormalidades laboratoriais que possam aumentar o risco (15).

As características basais foram balanceadas entre os dois grupos, conforme apresentado na Tabela

2.

Tabela 2 - Características basais

Característica	Vacina N=3.682	Placebo N=3.675
Gestantes		
Idade média (anos)	29,1±5,6	29,0±5,7
Idade gestacional no momento da vacinação (semanas)	30,8±3,5	30,8±3,6
Raça ou cor		
Branca	2383 (64,7%)	2365 (64,4%)
Preta	720 (19,6%)	723 (19,7%)
Outros	579 (15,7%)	587 (16,0%)
Crianças	N=3.568	N=3.558
Feminino	1.752 (49,1%)	1.765 (49,6%)
Idade gestacional ao nascimento (semanas)		
≥ 24 < 28	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
≥ 28 < 34	20 (0,6%)	11 (0,3%)
≥ 34 < 37	180 (5,0%)	157 (4,4%)
≥ 37 < 42	3.343 (93,7%)	3.356 (94,3%)
≥ 42	21 (0,6%)	30 (0,8%)
Escala de Apgar (5º minuto)		
<4	8/3.528 (0,2%)	5/3.517 (0,1%)
≥ 4 < 7	29/3.528 (0,8%)	27/3.517 (0,8%)
≥ 7 ≤ 10	3.491/3.528 (99,0%)	3.485/3.517 (99,1%)
Má-formação congênita	174/3.568 (4,9%)	203/3.558 (5,7%)
Peso ao nascer		
Extremo baixo peso (≤1000g)	1/3.568 (0,1%)	2/3.558(<0,1%)
Muito baixo peso (>1000g ≤1500g)	3/3.568 (<0,1%)	6/3.558 (0,2%)
Baixo peso (>1500g ≤2500g)	177/3.568 (5,0%)	147/3.558 (4,1%)
Atraso do desenvolvimento	12/3.568 (0,3%)	10/3.558 (0,3%)

Fonte: Adaptado de : Kampmann, B e colaboradores, 2023 (15).

Foram arrolados no estudo após o nascimento, 7.128 bebês, sendo 3.570 nascidos de mães que receberam a vacina e 3.558 bebês nascidos de mães que receberam o placebo. Deste total, 51% eram do sexo masculino e 94% nasceram a termo (37 a < 42 semanas) (15).

A eficácia da vacina foi avaliada considerando uma população por protocolo que incluiu todos os bebês elegíveis nascidos de mães que receberam a vacina ou o placebo e foram randomizadas pelo menos 14 dias antes do parto. Bebês elegíveis foram aqueles que não receberam palivizumabe ou qualquer outro anticorpo monoclonal direcionado ao VSR, não apresentaram violações significativas do protocolo e não receberam transfusões de mais de 20 mL/kg de qualquer hemoderivado nos últimos 180 dias (15). Todos os resultados foram avaliados por um comitê de adjudicação que determinou se os critérios que definiram a ocorrência dos desfechos foram atendidos por meio de revisão de prontuários e de todos os testes para VSR disponíveis (15).

Os desfechos primários de eficácia foram: infecção grave de vias aéreas inferiores associada ao VSR atendida por médicos e infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR atendida por médicos em bebês

lactentes em 90, 120, 150 e 180 dias após o nascimento (15). Foi considerado atendimento médico por infecção grave de vias aéreas inferiores provocado pelo VSR, aqueles que atenderam a mais de uma das seguintes condições: consulta médica para tratar uma doença respiratória e um teste positivo para VSR, além de taquipneia (frequência respiratória ≥ 70 respirações por minuto em bebês menores de 2 meses de idade; ≥ 60 respirações por minuto em bebês de 2 a < 12 meses de idade, ou ≥ 50 respirações por minuto em bebês de 12 a 24 meses de idade), saturação de oxigênio (SpO_2) inferior a 93%, uso de cânula nasal de alto fluxo ou ventilação mecânica; internação em unidade de terapia intensiva por mais de 4 horas, ou falta de resposta ou inconsciência (15).

Os critérios que definiram atendimento médico de vias aéreas inferiores causada pelo VSR contemplavam a mais de uma das seguintes condições: bebês que tiveram uma consulta médica para tratar doença respiratória e um teste de reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (PCR-RT) ou teste de amplificação de ácido nucleico positivo (NAAT) para VSR; aumento da frequência respiratória (≥ 60 respirações por minuto em bebês menores de dois meses de idade; ≥ 50 respirações por minuto em crianças de dois a < 12 meses de idade, ou ≥ 40 respirações por minuto em crianças de 12 a 24 meses de idade); SpO_2 inferior a 95%, ou retração da parede torácica (15).

Já os desfechos de segurança incluídos foram os eventos adversos após a vacinação (locais e sistêmicos) nas mães, já nos lactentes, qualquer evento adverso nos primeiros 30 dias após o nascimento, e eventos adversos graves nos primeiros 12 meses (15). As mães foram observadas por 30 minutos após a injeção para detectar reações agudas, e reações locais e sistêmicas, como febre, registradas por um diário eletrônico durante 7 dias após a vacinação. Dados sobre eventos adversos foram coletados por até um mês após a injeção e eventos adversos graves foram monitorados até seis meses após o parto (15).

Nesta análise interina, cerca de 96% e 79% dos lactentes haviam realizado o acompanhamento de 30 e 180 dias, respectivamente. Destes, após 90 dias, seis (0,2%) apresentaram infecção grave de vias aéreas inferiores no grupo das mães vacinadas em comparação a 33 (0,9%) no grupo placebo (Eficácia da vacina: 81,8% [IC99,5%: 40,6-96,3%]) (15). Já 180 dias após o nascimento, 19 (0,5%) lactentes apresentaram infecção grave de vias aéreas inferiores no grupo da vacina em comparação a 62 (1,8%) no grupo placebo (Eficácia da vacina: 69,4% [IC 97,58%: 44,3-84,1%]) (15), conforme ilustrado na Figura 5.

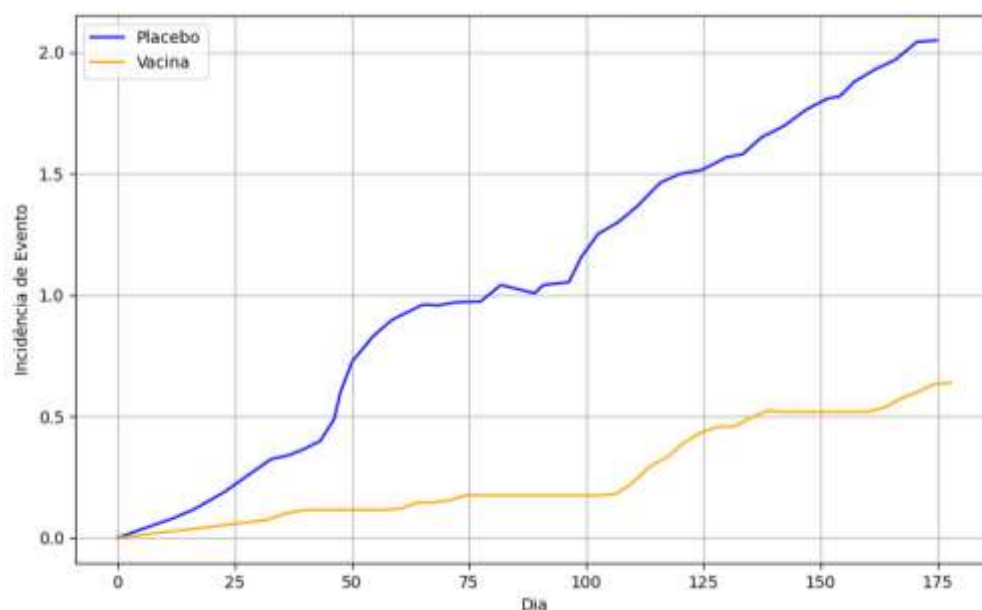


Figura 5 - Infecção grave de vias aéreas inferiores por VSR.

Fonte: Adaptado de : Kampmann, B e colaboradores, 2023 (15).

Em relação aos atendimentos médicos por infecção de vias aéreas inferiores causada pelo VSR, foram 24 (0,7%) lactentes no grupo da vacina em comparação a 56 (1,6%) no grupo placebo em 90 dias após o nascimento, chegando a 57 (1,6%) no grupo da vacina em comparação a 117 (3,4%) no grupo placebo em 180 dias após o nascimento, uma eficácia estimada de 57,1% (IC 99,5%: 14,7-79,8%) e 51,3% (IC 97,58%: 29,4-66,8%) em 90 e 180 dias após o nascimento respectivamente (15), conforme Figura 6.

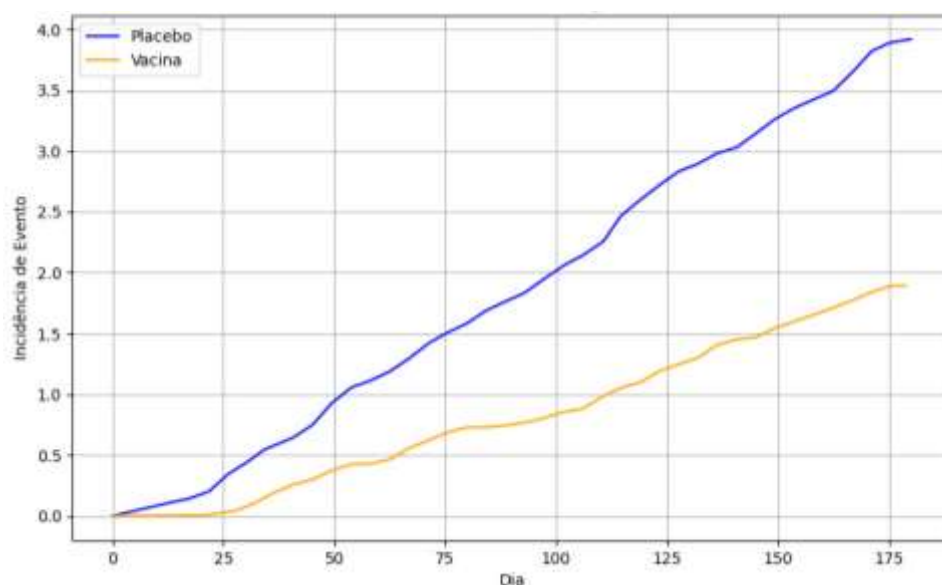


Figura 6 - Infecção de vias aéreas inferiores por VSR com atendimento médico

Fonte: Adaptado de : Kampmann, B e colaboradores, 2023 (15).

Quanto à ocorrência de hospitalização associada ao VSR em 180 dias após o nascimento, foram relatados 19 casos (0,5%) no grupo de participantes que receberam a vacina e 44 (1,3%) no grupo de

participantes que recebeu o placebo, revelando uma eficácia da vacina de 56,8% (IC 97,58%: 10,1-80,7%) (15).

Os eventos maternos foram, em sua maioria, leves a moderados, sendo os mais comuns: dor local (41% no grupo vacina x 10% no grupo placebo), mialgia (27 no grupo vacina x 17% no grupo placebo) e cefaleia (31% no grupo vacina x 28% no grupo placebo) (15). Foram relatados 81 (2,2%) eventos adversos maternos graves ou com risco de vida ocorridos no primeiro mês após a vacinação no grupo que recebeu a vacina e 56 (1,5%) no grupo que recebeu o placebo (15).

Destaca-se o total de 229 partos prematuros em 3.577 gestantes (6,4%) no grupo vacinado, em comparação a 198 partos prematuros em 3.570 gestantes (5,5%) no grupo placebo, porém esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa ($p=0,1399$) (15). Houve 10 casos de natimortos no grupo vacinado e 8 no grupo placebo, além de 17 óbitos infantis até os 24 meses de idade, sendo 5 no grupo vacinado e 12 no grupo placebo. Um desses óbitos no grupo placebo foi atribuído a uma infecção por VSR (15). No entanto, não é possível concluir sobre uma possível diferença em relação aos óbitos ou nascimentos natimortos, já que o número de óbitos foi pequeno e, para avaliar essa diferença entre os grupos, seria necessário um tamanho amostral maior. Na Tabela 3, destaca-se os eventos adversos graves maternos ocorridos até 6 meses após o parto (15).

Tabela 3 - Eventos adversos maternos graves após vacinação até seis meses após o parto.

Evento adverso	Vacina (N=3682) n (%)	Placebo (N=3675) n (%)	p-valor
Hipertensão gestacional	41 (1,1)	38 (1,0)	0,828
Hemorragia durante a gestação	7 (0,2)	3 (<0,1)	0,344
Hemorragia pós-parto	28 (0,8)	32 (0,9)	0,692
Pré eclampsia	68 (1,8)	53 (1,4)	0,203
Parto prematuro	28 (0,8)	23 (0,6)	0,579
Trabalho de parto prematuro	16 (0,4)	10 (0,3)	0,328
Ruptura prematura das membranas	15 (0,4)	16 (0,4)	0,996
Descolamento prematuro da placenta	19 (0,5)	12 (0,3)	0,283
Ruptura prematura das membranas no pré-termo	15 (0,4)	10 (0,3)	0,426

Fonte: Adaptado de : Kampmann, B e colaboradores, 2023 (15).

Ademais, foram considerados eventos adversos de especial interesse: parto prematuro (gestação inferior a 37 semanas), baixo peso ao nascer (≤ 2500 g), atraso no desenvolvimento (avaliado conforme o padrão de atendimento) ou resultado positivo para SARS-CoV-2 por meio de teste RT-PCR ou de antígeno (15).

Quanto ao número total de eventos adversos graves ou com risco de vida relatados em bebês do nascimento até um mês de idade, foram registrados 183 (5,1%) no grupo cujas mães foram vacinadas e 160 (4,5%) no grupo de bebês das mães que receberam placebo (15).

Este ECR foi patrocinado pela Pfizer, que foi responsável pelo desenho e condução do estudo, assim como pela coleta, análise e interpretação de todos os dados. A publicação final do estudo não foi localizada na busca realizada nas bases de dados, sendo está apenas uma análise interina (15).

6.3 Evidencia adicional incluída após a consulta pública

Simões, E. e colaboradores, 2025 (Estudo MATISSE)(26)

O estudo de Simões e colaboradores (2025) representa a publicação final do ensaio clínico MATISSE, que avaliou a segurança e eficácia da vacina do VSR A e B (recombinante) em gestantes para a prevenção de infecções respiratórias associadas ao vírus sincicial respiratório (VSR) em lactentes (26). Essa análise consolida os achados previamente divulgados na publicação interina de Kampmann et al. (2023) (15), descritos acima.

A eficácia da vacina contra infecção grave das vias aéreas inferiores associada ao VSR foi de 82,4% (IC 95%: 57,5–93,9) nos primeiros 90 dias, reduzindo para 70,0% (IC 95%: 50,6–82,5) aos 180 dias (26). Para infecção de vias aéreas inferiores com necessidade de atendimento médico, a eficácia foi de 57,6% (IC 95%: 31,3–74,6) em 90 dias e de 49,2% (IC 95%: 31,4–62,8) em 180 dias (26). **Já contra hospitalizações por VSR, a eficácia foi de 55,3% (IC 95%: 23,8–74,6) aos 180 dias, caindo para 24,2% (IC 95%: -11,1–48,6) em 360 dias, evidenciando uma redução progressiva da proteção conferida pela vacina ao longo do tempo (26).**

Na Figura 7 é possível observar a influência da idade gestacional no momento da vacinação sobre a eficácia da vacina contra infecção grave das vias aéreas inferiores associada ao VSR, apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

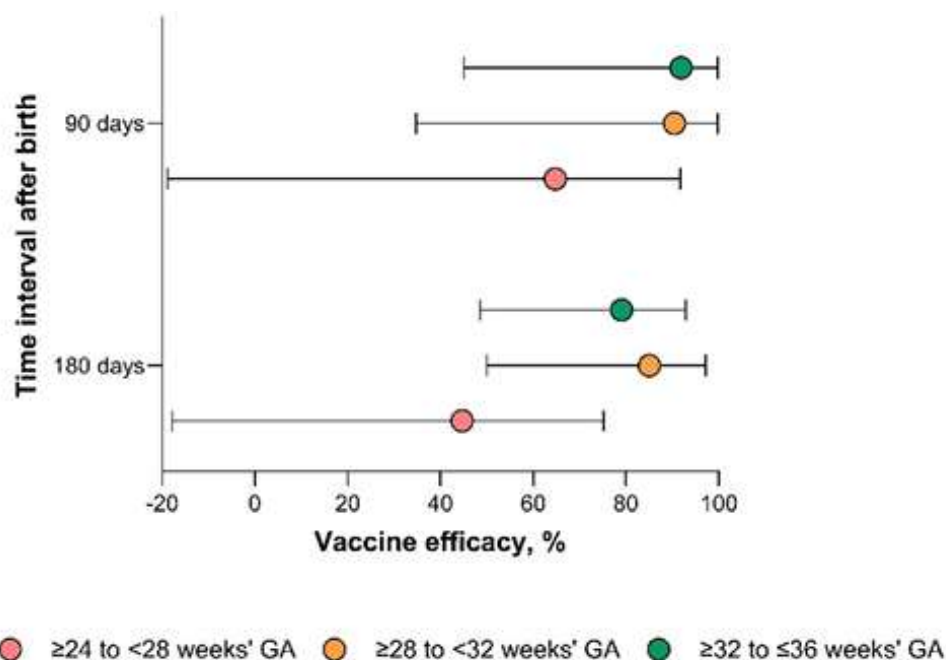


Figura 7 - Influência da idade gestacional na eficácia da vacina contra infecção grave das vias aéreas inferiores associada ao VSR. Legenda: A eficácia da vacina foi estratificada por faixa gestacional no momento da imunização e avaliada em 90 e 180 dias após o nascimento. A proteção conferida foi maior em gestantes vacinadas após 32 semanas, com uma leve redução no grupo vacinado entre 28 e 32 semanas. Já o grupo vacinado entre 24 e 28 semanas apresentou a menor eficácia, apesar de não apresentar diferença estatisticamente significativa. Fonte: Extraído de Simões e colaboradores, 2025 (26).

A análise da transferência de anticorpos maternos demonstrou que a resposta imune materna resultou em uma transferência eficiente de anticorpos para os bebês (26). No entanto, **os recém-nascidos cujas mães foram vacinadas menos de 14 dias antes do parto apresentaram concentrações mais baixas de anticorpos neutralizantes contra o VSR, com uma razão de transferência placentária de 0,32, enquanto aqueles cujas mães foram vacinadas entre 14 e 29 dias antes do parto apresentaram uma razão de 0,67** (26). Nos demais subgrupos, os títulos neutralizantes materno-infantis foram iguais ou superiores a 1, indicando uma transferência eficiente (26). **Esses achados reforçam a importância do intervalo adequado entre vacinação e nascimento para maximizar a proteção neonatal** (26).

Em relação à segurança materna, eventos adversos graves ocorreram em 2,3% das gestantes vacinadas e 1,7% das gestantes do grupo placebo (26). Houve um caso de óbito materno no grupo vacinado, atribuído a hemorragia pós-parto e choque hipovolêmico (26). Três eventos adversos maternos graves foram considerados relacionados à vacina, incluindo dor intensa nos membros, trabalho de parto prematuro e eclâmpsia, enquanto um evento adverso grave foi relatado no grupo placebo (separação prematura da placenta). Todos os eventos se resolveram (26). Além disso, foram registrados 19 casos de natimortos, sendo 10 no grupo vacina e 9 no grupo placebo (26). Entre os eventos adversos de especial interesse em crianças, as frequências foram semelhantes entre os grupos vacinados e placebo, incluindo baixo peso ao nascer (5,1% vs. 4,3%) e parto prematuro (5,7% vs. 4,7%) (26). Diagnósticos de sintomas respiratórios semelhantes à asma

foram relatados em 6,8% dos bebês do grupo vacinado e 6,3% no grupo placebo, sem diferenças significativas entre os grupos (26).

Madhi, S. e colaboradores, 2025 (Estudo MATISSE)(27)

O estudo de Madhi et al. analisou a frequência de parto prematuro no ensaio clínico MATISSE, avaliando o impacto da vacinação materna com a vacina do VSR A e B (recombinante) (27). Conforme Figura 8, a análise demonstrou que a taxa global de parto prematuro foi de 5,7% no grupo vacinado e 4,7% no grupo placebo (RR 1,20; IC 95% 0,98–1,46), sendo a maioria dos casos de prematuridade tardia (34–37 semanas) (27).

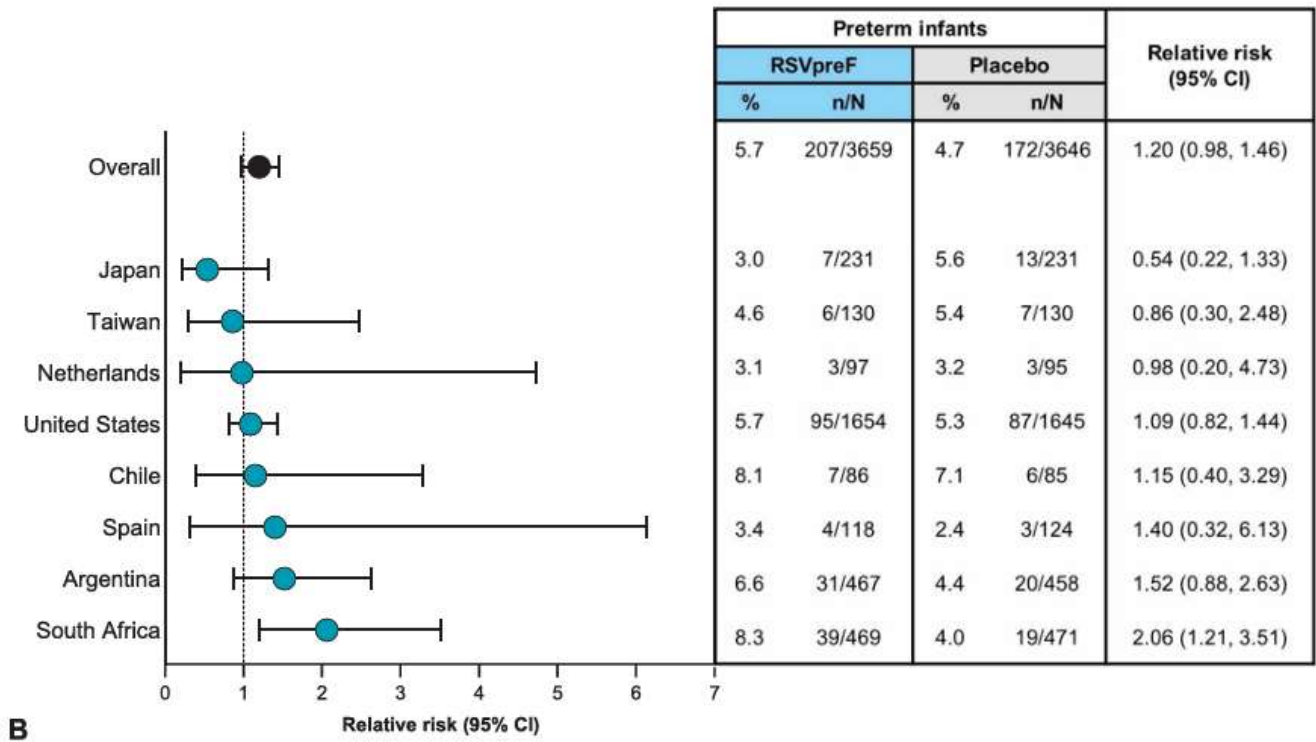


Figura 8 - Frequência de parto prematuro no grupo vacina e placebo
Legenda: Preterm infants: Recem-nascidos prematuro; Overall: global, Relative risk (95% CI): Risco relativo (Intervalo de confiança de 95%); n: número de participantes com evento; N: número total de participantes incluídas.
Extraído de: Madhi e colaboradores, 2025 (27).

A África do Sul foi o país com a maior proporção de gestantes vacinadas antes de 32 semanas (71% – 680 de 960 gestantes), e também o único onde a taxa de parto prematuro no grupo vacinado foi significativamente maior do que no placebo (8,3% vs. 4,0%, RR 2,06; IC 95% 1,21–3,51) (27). No geral, 55% (4.063 de 7.385 gestantes) foram vacinadas antes de 32 semanas, sendo 56% nos EUA (1.872 de 3.338), 53% no Japão (248 de 464) e 45% na Argentina (420 de 935) (27).

Ao estratificar por nível socioeconômico, observou-se um aumento significativo da prematuridade em países de renda média-alta, onde a taxa foi 7,5% no grupo vacinado versus 4,2% no placebo (RR 1,80; IC 95% 1,25–2,60) (27).

A estratificação por idade gestacional no momento da vacinação revelou que as taxas de parto prematuro foram semelhantes entre os grupos vacinados entre 24 e 28 semanas (6,8% vs. 6,6%) e acima de 32 semanas (4,3% vs. 3,7%) (27). No entanto, houve um aumento significativo da prematuridade em gestantes vacinadas entre 28 e 32 semanas (6,8% no grupo vacina vs. 4,8% no placebo, RR 1,43; IC 95% 1,02–2,02) (27).

Outro achado relevante foi que a maioria dos partos prematuros ocorreu em gestantes vacinadas há mais de 30 dias (61,2% no grupo vacina vs. 58,7% no placebo), enquanto aquelas vacinadas entre 8 e 30 dias antes do parto representaram 35% e 36% dos casos nos grupos vacina e placebo, respectivamente (27). Além disso, gestantes que tiveram parto prematuro apresentaram maiores taxas de hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia e síndrome HELLP, com incidência de 20,4% no grupo vacinado e 14,5% no placebo (RR 1,40; IC 95% 0,89–2,20) (27).

Son, M. e colaboradores, 2024(28)

O estudo retrospectivo de coorte conduzido por Son e colaboradores avaliou a segurança da vacinação com a vacina bivalente contra o vírus sincicial respiratório durante a gestação, utilizando registros eletrônicos de saúde de dois hospitais em Nova York (28). A análise incluiu gestantes que deram à luz após a 32ª semana de gestação, entre setembro de 2023 e janeiro de 2024 (28).

Dos 2.973 participantes, 34,5% receberam a vacina, majoritariamente na 34ª semana de gestação. O estudo não encontrou associação entre a vacinação e um aumento no risco de parto prematuro, com taxas de 5,9% entre as vacinadas e 6,7% entre as não vacinadas (28). No entanto, foi identificado um risco aumentado de distúrbios hipertensivos na gestação no modelo de regressão com variável tempo-dependente (HR 1,43; IC 95% 1,16-1,77), sugerindo a necessidade de mais investigações para esclarecer essa associação (28).

6.4 Avaliação do risco de viés

A avaliação da qualidade metodológica do ensaio clínico selecionado foi realizada com a ferramenta da Cochrane, RoB 2 (*Risk of Bias 2*), que possibilita a análise do risco de viés por desfechos (29). Foram avaliados os desfechos de infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR com atendimento médico, infecção grave de vias aéreas inferiores associada ao VSR com atendimento médico, hospitalização por VSR em 180 dias e segurança (eventos adversos graves maternos e nos bebês).

A análise do risco de viés realizada pelo demandante com esta mesma ferramenta está disponível no Apêndice 3.

Análise da evidência feita pelos pareceristas

Apesar de se tratar de uma análise interina, conforme mencionado no protocolo do ensaio clínico, esse foi um estudo dirigido pelo evento (*event-driven study*), ou seja, um tipo de ensaio clínico que foca na ocorrência de eventos clínicos predefinidos para avaliação da eficácia do tratamento, e são projetados para continuar até que um número suficiente de eventos ocorra (15). Esse estudo foi desenhado para alcançar 60% de eficácia mínima clinicamente importante da vacina, mensurada por meio do alcance de 174 casos adjudicados da ocorrência do desfecho primário infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR atendida por médicos, dentro dos primeiros 180 dias após o nascimento, tendo sido atingido este critério nesta publicação (15). Apesar disso, tal sucesso foi baseado em apenas um dos desfechos primários de eficácia; sendo o desfecho mais crítico, atendimento médico de bebês por infecção grave pelo VSR, desconsiderado.

O risco de viés global foi avaliado como algumas preocupações para os desfechos infecção grave de vias aéreas inferiores associada ao VSR e infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR com atendimento médico, sendo penalizado por desvio das intervenções pretendidas, já que os desfechos de eficácia foram avaliados por intenção de tratar modificada, portanto, com prejuízo ao processo de randomização. Já para o desfecho parto prematuro o risco de viés foi avaliado como baixo risco, uma vez que a análise por protocolo é adequada para avaliação de segurança.

A Figura 9 apresenta os resultados da análise do risco de viés realizada segundo a ferramenta *Risk Of Bias 2* (RoB2) (29).



Figura 9 - Avaliação do risco de viés

6.5 Certeza das evidências

A avaliação da qualidade global do corpo da evidência ou certeza das evidências foi realizada com o sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* – GRADE¹.

O demandante classificou o nível de certeza da evidência como alta a moderada (Apêndice 3), o que também apresentou divergência em relação ao realizado pelos pareceristas.

A certeza no conjunto das evidências foi classificada como baixa para os desfechos de eficácia (infecção grave de vias aéreas inferiores associada ao VSR e infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR com atendimento médico) e moderada para o desfecho de segurança (parto prematuro), como pode ser observada no Quadro 6.

¹Schünemann 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. Disponível em: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.

Quadro 6. Avaliação da certeza da evidência de acordo com o sistema GRADE.

A vacinação de gestantes contra o VSR comparada ao placebo é eficaz e segura para a prevenção de infecção por VSR em lactentes?

Certeza da evidência							Nº de pacientes		Efeito		Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	vacinação de gestantes contra o VSR	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Infecção grave das vias aéreas inferiores associada ao VSR (seguimento: média 180 dias; avaliado com: Risco relativo)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	19/3.495 (0,5%)	62/3.480 (1,8%)	RR 0,30 (0,18 para 0,51)	12 menos por 1.000 (de 15 menos para 9 menos)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----------------	-----------------	------------------------------------	---	------------------------------	------------

Infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR com atendimento médico (seguimento: média 180 dias; avaliado com: Risco relativo)

1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	57/3.495 (1,6%)	117/3.480 (3,4%)	RR 0,49 (0,36 para 0,67)	17 menos por 1.000 (de 22 menos para 11 menos)	⊕⊕○○ Baixa ^{a,b}	IMPORTANTE
---	-------------------------------	--------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	-----------------	------------------	------------------------------------	--	------------------------------	------------

Parto prematuro (seguimento: média 180 dias; avaliado com: Risco relativo)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	229/3.577 (6,4%)	198/3.570 (5,5%)	RR 1,14 (0,95 para 1,37)	8 mais por 1.000 (de 3 menos para 21 mais)	⊕⊕⊕○ Moderada ^c	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	------------------	------------------------------------	--	-------------------------------	------------

IC: Intervalo de Confiança; RR: razão de risco

Explicações:

a. A análise foi realizada por intenção de tratar modificada e incluiu os lactentes que tinham os resultados válidos e determinados para o desfecho proposto, prejudicando assim o processo de randomização.

b. A população do ensaio clínico incluiu gestantes entre 24 e 36 semanas, enquanto a população considerada neste relatório abrange gestantes entre 32 e 36 semanas. Essa diferença reduz o tempo disponível para a produção de anticorpos maternos e a transferência transplacentária ao feto, o que pode impactar a eficácia da imunização, sendo possível que a proteção conferida seja inferior à observada no estudo clínico.

c. Amplitude do intervalo de confiança que vai de uma redução do risco de parto prematuro ao aumento do risco.

Considerações sobre nascimento prematuro e vacinação contra o VSR

O desequilíbrio numérico em nascimentos prematuros em participantes vacinadas contra o VSR comparado as que receberam o placebo já havia sido observado em outro estudo clínico com a vacina da GlaxoSmithKline, sendo inclusive este o motivo da interrupção do estudo de fase III desta tecnologia (14). Diante dessa observação e da informação presente em bula da vacina da Pfizer, a fim de identificar o número mínimo de participantes necessários para que os resultados sejam capazes de demonstrar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos que receberam a vacina e o placebo e representem a população estudada, foi realizado pelos pareceristas o cálculo do tamanho amostral para descartar associação entre parto prematuro e a vacina.

Primeiramente, considerando o tamanho amostral do estudo MATISSE (15), o percentual de parto prematuro foi de 6,4% no grupo que recebeu a vacina e 5,5% no grupo que recebeu o placebo, alcançando, portanto, um poder estatístico de apenas 33%, insuficiente para identificar diferenças estatisticamente significativas. Desse modo, segundo o cálculo de tamanho amostral realizado pelos pareceristas, considerando um poder estatístico de 80% e um nível de significância de 5%, o resultado revela que seriam necessários 12.206 participantes em cada braço para estabelecer uma associação entre parto prematuro e vacinação contra o VSR.

Ao analisar esse resultado, observa-se que a população do estudo (15) é menor e, portanto, insuficiente para determinar uma relação de causalidade entre a vacinação contra o VSR e prematuridade. De todo modo, vale lembrar que o estudo não foi desenhado para avaliação desse desfecho.

7 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

7.1. Avaliação Econômica realizada pelo demandante

O demandante realizou uma análise de custo-utilidade, empregando-se uma modelagem do tipo árvore de decisão, com auxílio do software Excel® (30) comparando a vacina do VSR A e B recombinante com o placebo ou não vacinar, detalhada no Apêndice 4.

O Quadro 7 descreve de forma resumida a modelagem proposta pelo demandante e a análise dos pareceristas sobre o modelo.

Quadro 7 - Características gerais do estudo de avaliação econômica elaborado pelo demandante.

Parâmetros	Especificação	Comentários
Tipo de Estudo	Análise de custo-utilidade.	Adequado.
Alternativas comparadas (tecnologia/intervenção versus comparador)	Vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) versus placebo ou não vacinar.	Adequado.
População em estudo	Gestantes saudáveis e seus respectivos bebês.	Adequado.
Desfechos de saúde utilizados	Doença grave do TRI associada ao VSR Doença do TRI associada ao VSR.	Parcialmente adequado. Como estes pacientes apresentam um risco maior de sibilo recorrente ou asma, este desfecho também foi incluído no modelo.
Tipo de modelo	Modelo de árvore de decisão.	Modelo híbrido de árvore de decisão acoplado a um modelo de Markov.
Horizonte temporal	Um ano.	<i>Life-time</i> .
Taxa de desconto	Não aplicada.	Adequada para o horizonte do demandante, porém incluído no modelo realizado pelos pareceristas.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde.	Adequado.
Medidas da efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (<i>Quality-adjusted life years</i> - QALY).	Parcialmente adequado. O demandante considerou a desutilidade do paciente com VSR ao longo de todo o ano, porém a infecção associada ao VSR é considerada um evento agudo.
Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos diretos relacionados à doença e à imunização com a vacina, isto é, aquisição da vacina, custo de hospitalizações e atendimento médico devido à infecção associada ao VSR	Inadequado. O microcusteio não permitiu sua compreensão e incluiu recursos inadequados para a faixa etária.
Unidade monetária	Reais (R\$)	Adequado.
Pressupostos do modelo	Foi ajustada a efetividade da vacina de 180 dias para 364 dias. Pacientes com doença não grave teriam apenas atendimento ambulatorial. A mortalidade específica por VSR no primeiro ano de vida foi considerada a mesma que da população geral. A utilidade da linha de base foi considerada 1. Custos da internação estimados por microcusteio. Não incluiu o custo do tratamento dos eventos adversos. Não foram incluídos os custos logísticos de armazenamento e administração da vacina.	Parcialmente adequado. Foram mantidos os pressupostos da eficácia da vacina e a utilidade basal. Foi considerado que todos os pacientes com infecção grave seriam hospitalizados e aqueles com infecção não grave seriam acompanhados ambulatorialmente. A mortalidade foi ajustada para cada desfecho. Os custos de internação foram estimados com base nos dados do DATASUS ajustados para 2,8. Não foram incluídos os custos dos eventos adversos. No modelo do demandante não foram incluídos os custos logísticos (transporte e armazenamento), administração da vacina e taxa de desperdício, sendo incluído no modelo dos pareceristas.
Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Análise de sensibilidade determinística e probabilística.	Adequado.

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

7.2. Avaliação econômica realizada pelos pareceristas

Para a análise de custo-utilidade, foi elaborado um modelo híbrido de árvore de decisão acoplado a um modelo de Markov, utilizando o software Excel (30), conforme apresentado no Quadro 8.

Quadro 8 -Características do modelo econômico elaborado pelos pareceristas

Item	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-utilidade.
Modelo analítico de decisão	Modelo de árvore de decisão acoplado a um modelo de Markov.
População alvo	Gestantes saudáveis e seus respectivos bebês a termo.
Intervenção	Vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante).
Comparador	Não vacinar.
Horizonte temporal	<i>Life-time</i>
Ciclo	Anual.
Perspectiva da Análise	Sistema Único de Saúde.
Software utilizado	Excel.
Análise de sensibilidade	Determinística univariada e probabilística (simulação de Monte Carlo).
Medida de custos	Valor monetário expresso em Real (R\$).
Medida de desfecho	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY).
Ano	2024.
Desconto	5% para custos e benefícios.

7.2.1 População do estudo

O modelo analisa uma coorte hipotética de 10.000 recém-nascidos saudáveis e a termo, ao longo de toda a vida.

7.2.2 Horizonte temporal

Os recém-nascidos serão acompanhados no modelo ao longo de toda a vida. Durante o primeiro ano, será avaliada a eficácia da vacina do VSR A e B (recombinante) em comparação a não vacinar, em relação a ocorrência de infecção associada ao vírus VSR, internação ou morte. Já entre o primeiro e o quinto ano, será avaliada a sibilância recorrente ou asma, já que é neste período que os pacientes com primo-infecção associada ao VSR no primeiro ano de vida apresentam com maior frequência esses sintomas (12).

7.2.3 Estrutura do Modelo

No braço intervenção, todos os lactentes serão imunizados passivamente através da vacinação materna com a vacina do VSR A e B (recombinante) realizada entre 32 e 36 semanas. Já no braço do comparador, não foi prevista a imunização, conforme a prática atual realizada, conforme Figura 10.

Durante o primeiro ano de vida, as crianças poderiam ser infectadas pelo VSR e internarem na enfermaria ou na unidade de tratamento intensivo (infecção grave pelo VSR) ou serem acompanhadas no ambulatório (infecção VSR com atendimento ambulatorial), tanto no braço intervenção, quanto no comparador. Estas crianças, após a infecção pelo VSR, poderiam recuperar-se da infecção pelo VSR e permanecer saudável (vivo sem asma), evoluir com sibilância recorrente ou asma (vivo com asma) ou óbito. As crianças que não contraíram o vírus durante o primeiro ano de vida poderiam permanecer no estado saudável (vivo sem asma), evoluir com sibilância recorrente ou asma (vivo com asma) ou óbito.

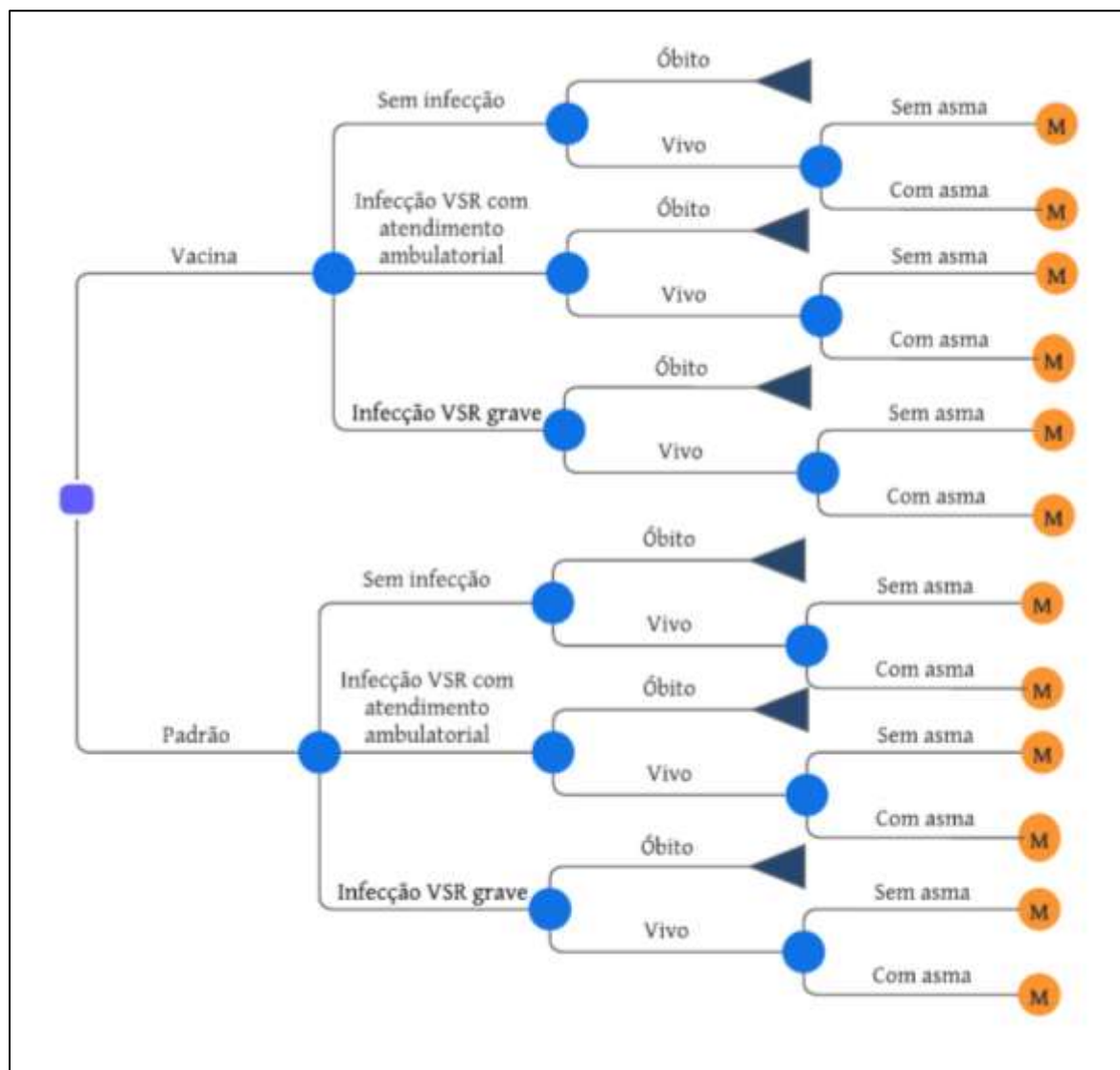


Figura 10- Árvore de decisão.

Legenda: M: Estado do Markov; Vacina: Coorte de recém nascidos imunizados passivamente através da vacinação materna com nova tecnologia, Padrão: Coorte de recém nascidos com o acompanhamento padrão atual, sem imunização ativa das gestantes contra o VSR; Sem infecção: lactentes saudáveis sem infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR durante o primeiro ano; Infecção VSR: lactentes com infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR; Infecção VSR grave: Lactentes internados (enfermaria ou unidade de terapia intensiva).

O modelo de Markov, com ciclos anuais, permite avaliar os custos e desfechos em saúde, da coorte de indivíduos que apresentaram ou não a infecção durante o primeiro ano. Estes indivíduos poderiam manter-se saudáveis (estado vivo sem asma) ou evoluir a óbito (estado óbito). As crianças que, após a infecção pelo VSR evoluíram com sibilos recorrentes (estado vivo com asma) poderiam persistir neste estado com os sibilos, recuperar-se (estado vivo sem asma) ou evoluir a óbito (estado óbito), conforme Figura 11. A sibilância recorrente ou asma é mais frequente até o quinto ano de vida nos pacientes com infecção pelo VSR durante o primeiro ano, ficando após o quinto ano semelhante ao da população geral. Aqueles pacientes que não apresentaram infecção associada ao VSR durante o primeiro ano poderiam permanecer saudáveis (estado vivo sem asma), evoluir a óbito (estado óbito) ou apresentar sibilância recorrente ou asma (estado vivo com asma). Porém, nestes casos, a asma não está relacionada à infecção pelo VSR e sim a outros fatores

genéticos ou ambientais, como observado no estudo de Salazar e colaboradores (12), estes pacientes permanecem com asma, portanto, não poderiam transitar do estado vivo com asma para o estado vivo sem asma. Após o quinto ano (quinto ciclo do modelo de Markov), os indivíduos do estado vivo e sem asma e vivo com asma migraram para o estado vivo, já que o risco de asma nesta faixa etária era semelhante para todos os braços, e estes poderiam evoluir para óbito de acordo com a mortalidade da população brasileira.

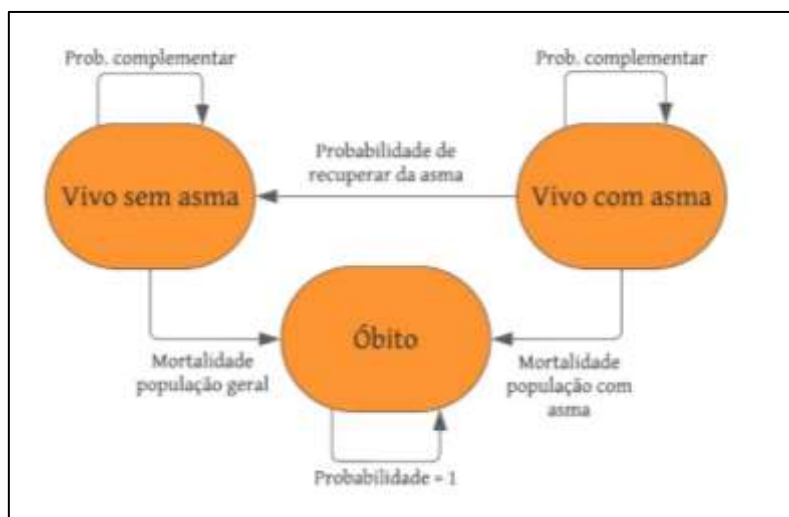


Figura 11 - Modelo de Markov

Legenda: Vivo com asma: Criança com sibilância recorrente ou asma; Pacientes que não apresentaram infecção de vias aéreas inferiores associada ao vírus sincicial respiratório apresentam probabilidade de recuperar da asma de zero ao longo de todos os ciclos; Prob.: Probabilidade.

7.2.4 Determinação do risco de morte

A mortalidade (Tabela 4) foi considerada igual para a coorte de vacinados e a coorte padrão, sendo estimada de acordo com a tabua de mortalidade do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)(31), porém como na mortalidade geral, estão incluídos os óbitos por todas as causas, inclusive em decorrência da infecção associada ao VSR e a sibilância recorrente / asma, adotamos como pressuposto que a mortalidade das crianças saudáveis corresponde a diferença entre a mortalidade geral e a mortalidade por asma / sibilância recorrente e mortalidade associada ao VSR (considerada apenas no primeiro ano) variando de acordo com a idade e aqui será referenciada como a mortalidade da população saudável. A mortalidade em decorrência da infecção associada ao VSR no primeiro ano, corresponde a soma da mortalidade da população saudável e a mortalidade associada ao VSR, que foi identificada no Sistema de Informação Hospitalar (SIH) (32) no ano de 2023 e corresponde a mortalidade das crianças entre zero e um ano, identificada com o CID-10 relacionados à infecção do VSR (B.97-4, J.21-0; J.20-5 e J.12-1). A mortalidade relacionada à sibilância recorrente ou asma, também foi identificada na SIH (32), no ano de 2023, em crianças entre zero e cinco anos, nos CID-10 considerados relacionados (J.20, J40, J41, J.42, J.45 e J.46) e corresponde à soma da mortalidade da população saudável e a mortalidade por sibilância recorrente ou

asma. Os limites inferiores e superiores referentes a mortalidade estão no Apêndice 6. A mortalidade entre seis e 90 anos adotada no modelo, foi a da população geral brasileira (31).

Tabela 4 - Mortalidade

Idade (em anos)	Mortalidade população saudável	Mortalidade população com asma ou sibilos recorrentes	Mortalidade população infectada pelo vírus sincicial respiratório
0	0,011510	0,012840	0,011540
1	0,000096	0,000896	NA
2	0,000476	0,000676	NA
3	0,000414	0,000514	NA
4	0,000097	0,000397	NA
5	0,000015	0,000315	NA

Legenda: NA: Não se aplica; mortalidade população saudável: corresponde a mortalidade da população geral menos a mortalidade por asma ou sibilos recorrentes e pelo vírus sincicial, mortalidade da população com asma ou sibilos recorrentes: corresponde a mortalidade da população saudável somada da mortalidade da população com asma, identificada na SIH; mortalidade da população infectada pelo vírus sincicial respiratório: Corresponde a mortalidade da população saudável acrescida da mortalidade pelo vírus sincicial respiratório durante o primeiro ano de vida identificado na SIH (29,30).

7.2.5 Determinação do risco de infecção e internação

Em relação a infecção pelo VSR no primeiro ano, foi considerado que todo paciente com infecção grave seria internado para acompanhamento na enfermaria ou na unidade de terapia intensiva. A proporção de pacientes internados em cada unidade foi estimada com base na SIH (32), onde foi identificado que 2.663 (12,27%) pacientes foram assistidos na unidade intensiva e 19.041 (87,73%) foram acompanhados na enfermaria.

A probabilidade de o paciente evoluir com infecção grave foi extraída do estudo de Kampmann e colaboradores (15), que apresentou o número de casos com infecção grave de vias aéreas inferiores com atendimento médico em 180 dias de 0,54% e de 1,78% para o grupo da vacina e o grupo placebo, respectivamente. Esta curva de risco acumulado de infecção grave associada ao VSR, assim como de infecção com atendimento médico foi transformada em curva de sobrevida e foi extrapolada com auxílio da aplicação web de extrapolação de curva de sobrevida desenvolvida em *shiny* (endereço eletrônico: nbb.inc.info/Surv) (33). Para a extrapolação, foi selecionada a distribuição de probabilidade com melhor ajuste as curvas de sobrevida, utilizando como critério a menor AIC (*Akaike information criterion*), sendo elas: gamma generalizada e log-normal. Portanto, foi considerado de forma conservadora para o primeiro ano de vida os dados de 365 dias extraídos após o ajuste da curva (Figura 12), não sendo considerada a potencial perda de benefício da imunização passiva após 180 dias, já que o estudo publicado não apresentava estes dados (15).

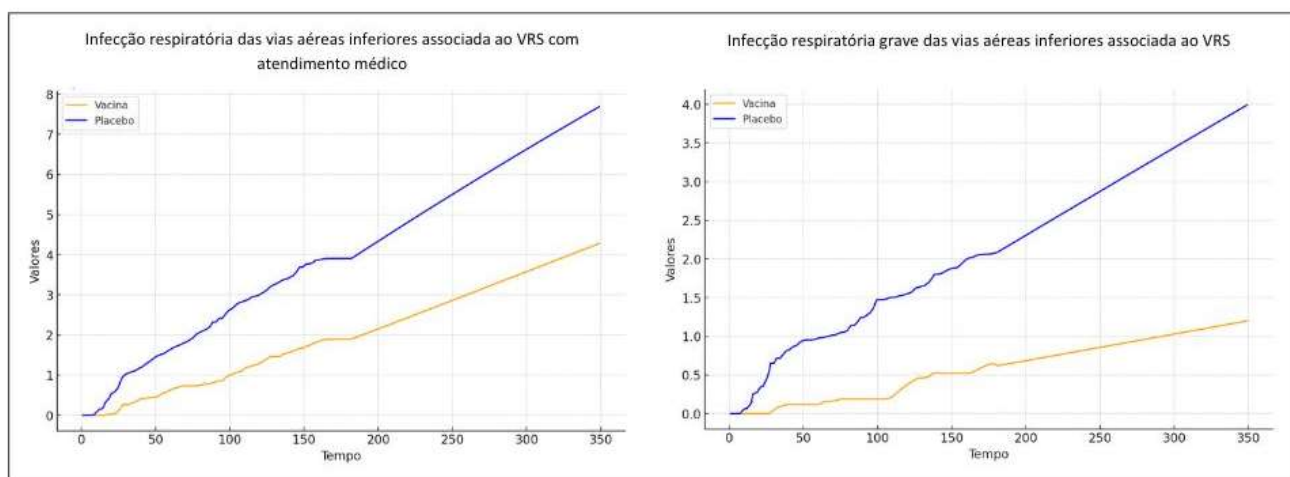


Figura 12 - Extrapolação da curva de infecção associada ao VSR

Em relação a probabilidade de acompanhamento ambulatorial, está foi obtida pela redução da probabilidade de infecção de vias aéreas inferiores com atendimento médico, reduzida das infecções graves relacionada ao VSR dos dados do estudo de Kampmann e colaboradores (15) extrapolados, conforme Tabela 5.

Tabela 5 - Probabilidade de infecção grave e atendimento médico associada ao VSR

Descrição	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Probabilidade acumulada de infecção respiratória de vias aéreas inferiores associada ao VSR com atendimento médico			
vacina	0,0453	0,0358	0,0699
placebo	0,0807	0,0678	0,1003
Probabilidade acumulada de infecção respiratória de vias aéreas inferiores grave associada ao VSR ¹			
vacina	0,0126	0,0081	0,0201
placebo	0,0417	0,0330	0,0527
Probabilidade acumulada de infecção respiratória de vias aéreas inferiores associada ao VSR com acompanhamento ambulatorial ²			
vacina	0,0328	0,0277	0,0498
placebo	0,0390	0,0347	0,0476

Legenda: ¹pacientes acompanhados na enfermaria ou unidade de terapia intensiva, ²representa a probabilidade acumulada de infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR com atendimento médico subtraída da probabilidade acumulada de infecção respiratória de vias aéreas inferiores grave associada ao VSR; VSR: Vírus sincicial respiratório.

Fontes: Dados do estudo de Kampmann e colaboradores, 2023 (15) extrapolados utilizando a aplicação web de extrapolação de curva de sobrevida desenvolvida em shiny (endereço eletrônico: nbb.inc.info/Surv)(33).

7.2.6 Determinação do risco de asma

A proporção de pacientes com sibilos recorrentes ou asma, foi extraída com auxílio do software *webplotdigitizer* (34), do estudo de Salazar e colaboradores (12), publicado em 2023, que acompanhou uma coorte populacional norte-americana, prospectiva, com 1946 crianças, por cinco anos, desde o nascimento (entre 2012 e 2013).

Após a infecção pelo VSR, a probabilidade de desenvolver sibilos recorrentes ou asma foi de 20,5% (Tabela 6). Esses pacientes continuaram apresentando sibilos até completarem um ano. A probabilidade de persistência da asma ou sibilância recorrente em pacientes que já tinham asma ou sibilos no ano anterior foi

calculada como um menos a razão das probabilidades de asma ou sibilos recorrentes no ano atual sobre o ano anterior (Apêndice 7).

Tabela 6 - Probabilidade de asma ou sibilo recorrente

Idade (em anos)	Probabilidade de asma ou sibilância recorrente ²	Probabilidade de persistir com asma
0	0,2052	1,0000 ¹
1	0,1940	0,9407
2	0,1728	0,9062
3	0,1542	0,8843
4	0,1372	0,8953
5	0,1224	0,8983

Legenda: ¹No primeiro ciclo (ano), todos que apresentaram sibilo, persistiam com asma. ² extraído de Salazar, 2023 (12).

Já na população sem infecção prévia pelo VSR, foi utilizada a probabilidade de asma ou sibilo recorrente apresentada no mesmo estudo, de 0,119 (IC 95%: 0,089-0,156) entre zero e cinco anos (12), ficando após os cinco anos, tanto os indivíduos com infecção prévia pelo VSR no primeiro ano, quanto aqueles sem infecção com esta mesma probabilidade.

7.2.7 Comparador

Atualmente, não há vacina contra a infecção associada ao VSR disponível no calendário vacinal brasileiro (35) para imunização ativa de recém-nascidos ou para imunização passiva de gestantes. A única tecnologia disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) para a prevenção da infecção associada ao VSR é o palivizumabe (8), que é indicado exclusivamente para crianças prematuras nascidas com idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas e com menos de um ano de idade, bem como para crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade ou cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica. Diante da ausência de outras opções de imunizantes, foi considerado o cenário de não vacinar como o comparador para análise.

7.2.8 Custos

O custo da vacina contra o VSR corresponde ao valor de R\$ 260, 00, conforme informado pelo demandante. Considerou-se um desperdício de 5% (variando de 2% a 10%) na aplicação das vacinas e um custo adicional de 2% para operações logísticas (transporte e conservação) sobre o preço da vacina, o que corresponde a R\$12,00 e R\$5,20, respectivamente (36), totalizando R\$ 277,20 por dose.

O custo do tratamento da infecção pelo VSR durante o primeiro ano foi identificado na SIH (32) para pacientes internados com os CID-10 relacionados à infecção associada ao VSR (B.97-4, J.21-0, J.20-5 e J.12-1), tanto em enfermaria quanto em unidade de terapia intensiva em 2023. O custo associado à asma ou sibilo recorrente também foi identificado na SIH (32), abrangendo pacientes de zero a cinco anos internados com os CID-10 relacionados a essas condições (J.20, J40, J41, J.42, J.45 e J.46). Como o valor identificado se

refere apenas ao financiamento federal, ele foi ajustado (multiplicado por 2,8) para refletir o financiamento das três esferas de governo (37). Estes custos estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7 - Custo da internação

Causa	Número de pacientes	Mortalidade	Tempo médio de internação em dias \pm DP	Custo médio (IC 95%) R\$
VSR	21.704	0,0030	5,15 \pm 4,75	2.490,21 (2.418,87-2.561,55)
Asma	53.037	0,0005	3,27 \pm 3,62	1.839,35 (1.814,51-1.864,18)

Legenda: VSR: Infecção pelo vírus sincicial respiratório, CID-10: B.97-4, J.21-0; J.20-5 e J.12-1; Asma: Paciente com asma ou sibilo recorrente entre zero e cinco anos, CID-10: J.20, J40, J41, J.42, J.45 e J.46, IC95%: Intervalo de confiança. Ano de referência: 2023.

Extraído de SIH/SUS(32).

Para estimar o percentual de pacientes que internam com asma, foi identificado na literatura um estudo brasileiro de Stephan e colaboradores (38) que estimou a prevalência de asma em 22,6% (IC95%: 20,2 – 25,1) na população lactente, pré-escolar e escolar. Como a população brasileira nessa faixa etária, em 2023, corresponde a 14.444.665 indivíduos (39), concluímos que 3.264.494 (IC95%: 2.917.822-3.625.611) apresentam asma ou síbilo recorrentes e como 53.037 pacientes nesta faixa etária internaram com asma em 2023, temos que a probabilidade anual de internar com asma é de 0,01625 (IC95%: 0,014628-0,01877). Como o custo médio da internação por asma é R\$ 1.839,35 (32), temos que o custo anual de cada paciente com asma ou sibilo recorrente é de R\$ 29,80 (R\$1.839,35 x 0,01625), sendo o custo anual do tratamento da asma incluído nos primeiros cinco anos do modelo, período em que a probabilidade de asma entre os indivíduos com infecção prévia pelo VSR no primeiro ano é maior do que aqueles sem histórico de infecção, portanto, não sendo considerado nenhum custo na coorte após o sexto ano, já que são semelhante entre os braços.

O custo do tratamento ambulatorial da infecção associada ao VSR foi de R\$ 28,00 reais, conforme valor de reembolso para consulta médica do SIGTAP (03.01.01.007-2)(40), ajustado pelo fator de 2,8 (37). O custo referente ao acompanhamento ambulatorial da asma ou sibilo recorrente não foram considerados no modelo.

7.2.9 Utilidade

Em relação à utilidade do paciente com infecção respiratória associada ao VSR, foi realizada uma revisão rápida da literatura, que identificou a mesma tese de Roy (2013)(41) utilizada pelo demandante. Este estudo, conduzido com a população canadense e utilizando a técnica de *time-trade off*, contou com 497 participantes que avaliaram vinhetas projetadas para estimar as desutilidades associadas a um dia em um determinado estado de saúde (41). Dessa forma, a desutilidade poderia ser aplicada a cada dia passado nesse estado de saúde, capturando a experiência única de hospitalização de cada criança (41). Os participantes responderam com base na perspectiva de uma criança ou de um adulto (41), estando os valores de desutilidade diária apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 - Desutilidade do paciente com VSR

Desutilidade por dia	Perspectiva da criança	IC95%	Perspectiva do adulto	IC95%
Desutilidade Infecção VSR infantil ambulatorial	0,16	0,02	0,09	0,01
Desutilidade Infecção VSR infantil enfermaria	0,41	0,03	0,25	0,02
Desutilidade Infecção VSR infantil CTI Ventilação não invasiva	0,57	0,03	0,43	0,03
Desutilidade Infecção VSR infantil CTI Ventilação invasiva (entubado)	0,62	0,03	0,50	0,03

Legenda: VSR: Vírus sincicial respiratório, CTI: Unidade de terapia intensiva, IC: Intervalo de confiança de 95%.

Fonte: Extraído de Roy, 2013 (41).

A desutilidade do indivíduo com infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR foi assumida com duração equivalente a 30 dias (42), o que corresponderia ao tempo de infecção (aproximadamente 10 dias) (41), acrescido de um tempo referente a recuperação (assumido como 20 dias). Nos demais dias do ano, foi assumido que o indivíduo permaneceria no estado de saúde perfeita (utilidade de 1)(42), caso se recuperasse da infecção e permanecesse sem sibilos.

A estimativa pontual da utilidade do paciente internado (enfermaria ou unidade de terapia intensiva) foi ponderada pelo percentual de pacientes em cada uma destas unidades de acordo com a SIH (32), sendo considerado, conservadoramente, que a utilidade de todo o paciente assistido na unidade de terapia intensiva seria equivalente a utilidade de um paciente em uso de ventilação invasiva, sendo este considerado o limite inferior e a utilidade do paciente assistido na enfermaria foi considerado o limite superior. Os parâmetros de utilidade dos indivíduos com infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR estão descritos na Tabela 9.

Tabela 9 - Utilidade do paciente com infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR

Descrição	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Utilidade do paciente com VSR assistido no ambulatório	0,9897	0,9868	0,9926
Utilidade do paciente com VSR assistido na enfermaria	0,9729	0,9663	0,9795
Utilidade do paciente com VSR assistido no CTI	0,9568	0,9490	0,9647
Utilidade do paciente com VSR internado	0,9641	0,9490	0,9663

Legenda: VSR: Infecção de vias aéreas inferiores associada ao vírus sincicial respiratório.

A utilidade do indivíduo saudável foi considerada igual a 1 (43), já que não existem dados de utilidade entre zero e cinco anos na população brasileira, sendo a partir de 18 anos, utilizada a utilidade da população brasileira de acordo com a faixa etária (44). Para asma, foram utilizados os dados de utilidade do paciente com asma aos seis anos do estudo de Molina e colaboradores, também realizado na população canadense. Este valor corresponde a idade inferior utilizada no estudo que avaliou pacientes entre seis e 11 anos (45), este valor foi ajustado para a população brasileira (Tabela 10).

Tabela 10 - Utilidade do paciente com asma

Característica	Média	Limite inferior	Limite Superior	Fonte
Faixa etária entre 6 e 11 anos	0,95	0,94	0,96	Molina, M 2023
6 anos	0,97	0,96	0,98	Molina, M 2023
Entre 6 e 11 anos asmática	0,93	0,92	0,94	Molina, M 2023
Fator de correção	0,9789	0,9787	0,9792	Calculado
Utilidade asma ajustada 5 anos	0,9789	0,9787	0,9792	Calculado, considerando a utilidade basal de 1

7.2.10 Resultados da análise de custo-efetividade

Os parâmetros utilizados do modelo estão apresentados na Tabela 11, juntamente com a estimativa pontual, limite inferior e superior, e tipo de distribuição utilizada na análise de sensibilidade probabilística.

Tabela 11 - Parâmetros do modelo

Parâmetro	Estimativa pontual	Limite inferior - superior	Distribuição	Fonte
Prob. de internar com VSR – placebo	0,0417	0,0330-0,0527	Beta	Extrapolado de Kampmann, 2023
Prob. de internar com VSR – vacina	0,0126	0,0081-0,0201	Beta	Extrapolado de Kampmann, 2023
Prob. de acompanhamento ambulatorial VSR – placebo	0,0390	0,0347-0,0476	Beta	Extrapolado de Kampmann, 2023
Prob. de acompanhamento ambulatorial VSR – vacina	0,0328	0,0277-0,0498	Beta	Extrapolado de Kampmann, 2023
Prob. asma após VSR	0,205	0,1685-0,2500	Beta	Salazar, 2023
Prob. asma sem VSR	0,119	0,089-0,156	Beta	Salazar, 2023
Prob. persistir asma após VSR	***	***	Beta	Salazar, 2023 (Apêndice 7)
Prob. óbito – VSR	0,01154**	0,0033-0,0085	Beta	Calculado SIH + IBGE
Prob. óbito - asma	***	***	Beta	Calculado SIH + IBGE (Apêndice 6)
Prob. óbito geral	***	***	Beta	Calculado IBGE (Apêndice 6)
Custo da vacina	R\$ 260,00	NA	NA	Demandante
Custo desperdício (vacina)	R\$ 13,00	5,20 – 26,00	Gamma	Garcia, 2017
Custo logística (vacina)	R\$ 5,20	NA	NA	Garcia, 2017
Custo por internação VSR	R\$ 2.490,21	IC95%: 2418,87-2561,55	Gamma	SIH ajustado por 2,8
Custo por paciente com asma ¹	R\$ 29,80*	IC95%: 29,40 – 30,20*	Gamma	SIH ajustado por 2,8
Custo da consulta ambulatorial (VSR)	R\$ 28,00	NA	NA	SIGTAP (03.01.01.007-2) ajustado por 2,8
Utilidade geral	1,00	NA	NA	Lamsal, 2024
Utilidade do paciente com VSR internado	0,9641	0,949-0,9663	Beta	Roy, 2013
Utilidade do paciente com VSR assistido no ambulatório	0,9897	0,9868-0,9926	Beta	Roy, 2013
Utilidade do paciente com asma	0,979	0,969-0,989	Beta	Ajustado de Molina, 2023

Legenda: *Custo estimado por paciente, considerando que 1,62% dos pacientes com asma internam por ano, **apenas no primeiro ciclo; ***varia de acordo com ciclo; ¹ custo considerado até o quinto ano de vida do indivíduo com asma, VSR: Infecção de vias aéreas inferiores pelo Vírus sincicial respiratório; asma: asma ou sibilos recorrentes; Prob.: probabilidade; NA: Não se aplica.

A estratégia de vacinar apresentou maior custo e maior benefício incremental, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi estimada em R\$ 156.701,59/QALY, estando os resultados apresentados na Tabela 12.

Tabela 12 - Razão de custo-efetividade incremental

Estratégia	Custo (R\$)	Utilidade (QALY)	Custo incremental (R\$)	Utilidade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Padrão	121,06	18,6488	---	---	---
Vacina	326,24	18,6501	205,18	0,0013	156.701,59

Legenda: RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

7.2.11 Análise de sensibilidade

Na análise determinística univariada, os parâmetros que apresentaram maior impacto na RCEI foram: probabilidade de infecção ao VSR na estratégia padrão (estratégia atual de não vacinar), seguida da probabilidade de infecção pelo VSR em vacinados, conforme Figura 13.

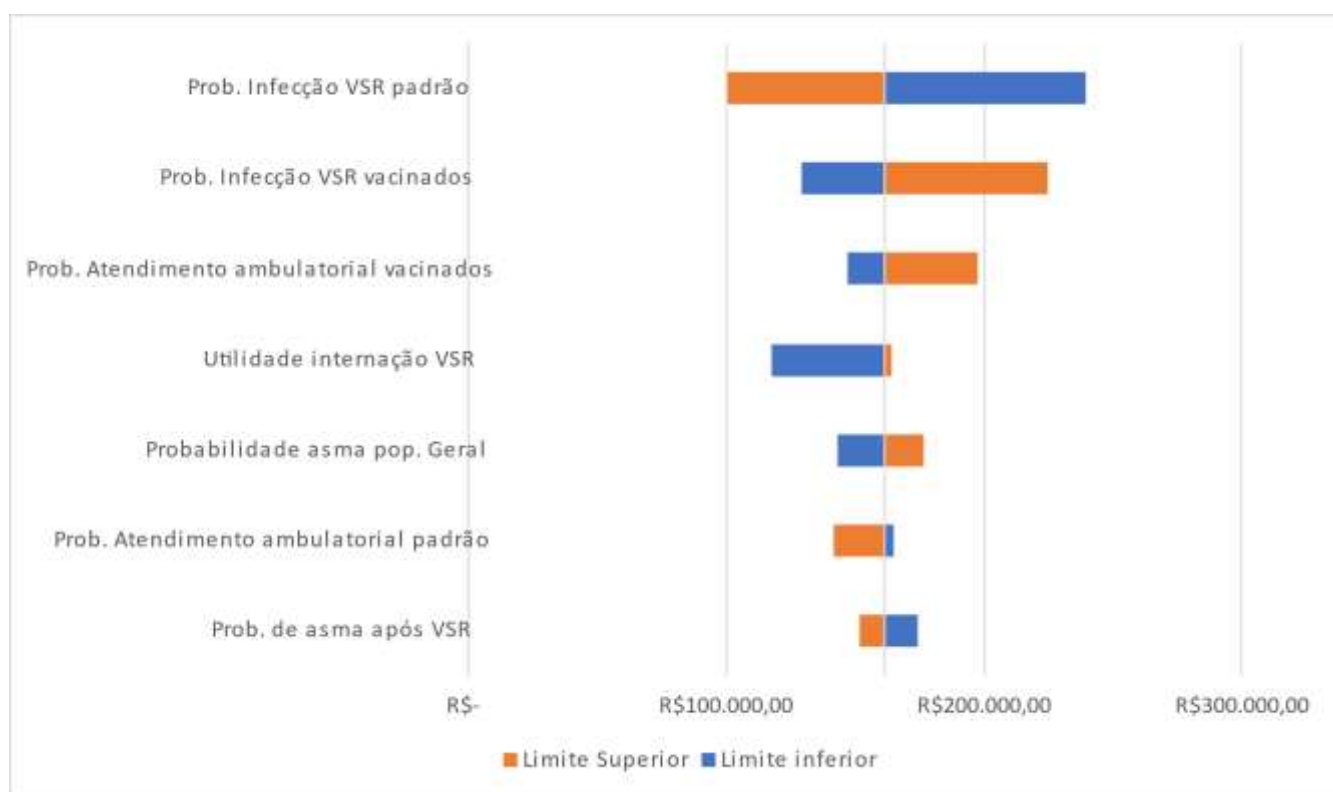


Figura 13 - Análise de sensibilidade determinística univariada

Legenda: Prob: Probabilidade; VSR: vírus sincial respiratório; padrão: estratégia atual de não vacinar.

Na análise de sensibilidade probabilística, todas as 1.000 simulações ficaram nos quadrantes superiores, 11% das simulações foram consideradas custo-efetivas para o limiar de R\$ 40 mil/QALY e 31% das simulações apresentou maior custo e menor efetividade (Figura 14).

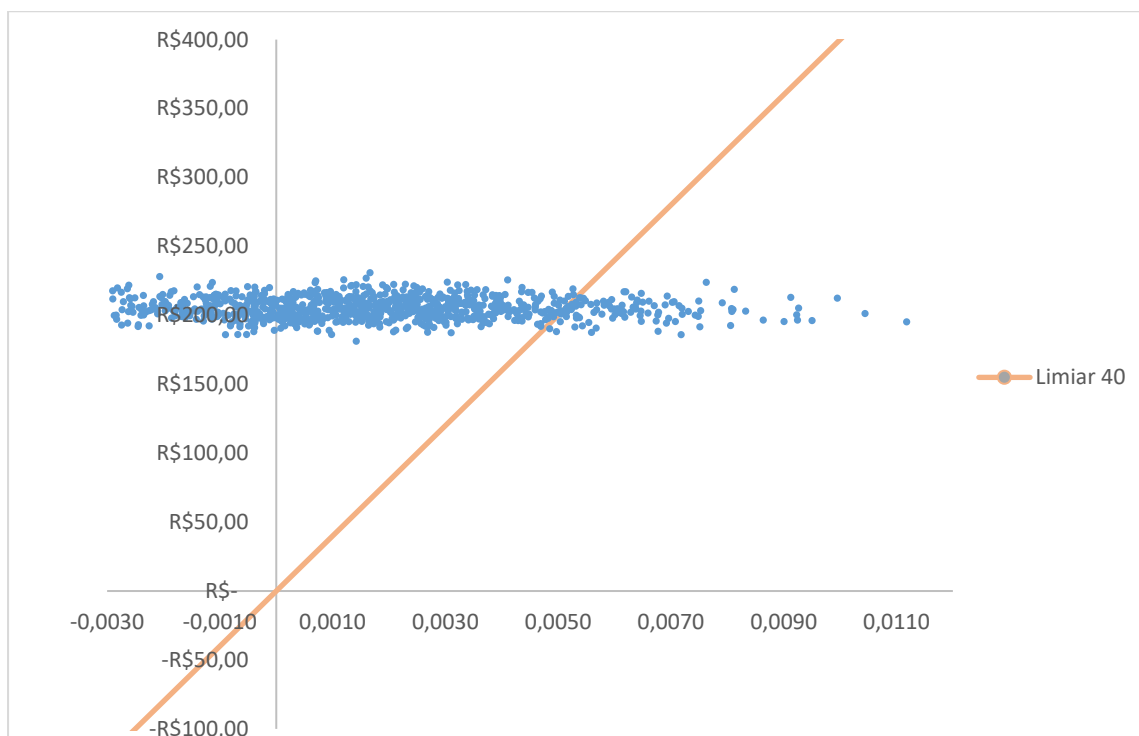


Figura 14 - Análise de sensibilidade probabilística
 Legenda: Limiar 40: Limiar de custo-efetividade de R\$40.000,00/QALY.

Uma análise do limiar de preço (Figura 15) foi realizada para verificar a que preço a vacina contra o VSR se posicionaria abaixo de limiar de R\$40.000,00/QALY, e o valor resultante foi de R\$ 117,19 por dose, totalizando R\$ 125,39 quando incluído o custo da vacina e 5% de desperdício e 2% de logística, equivalente a um desconto de 55% em relação ao valor atual (R\$ 260,00).

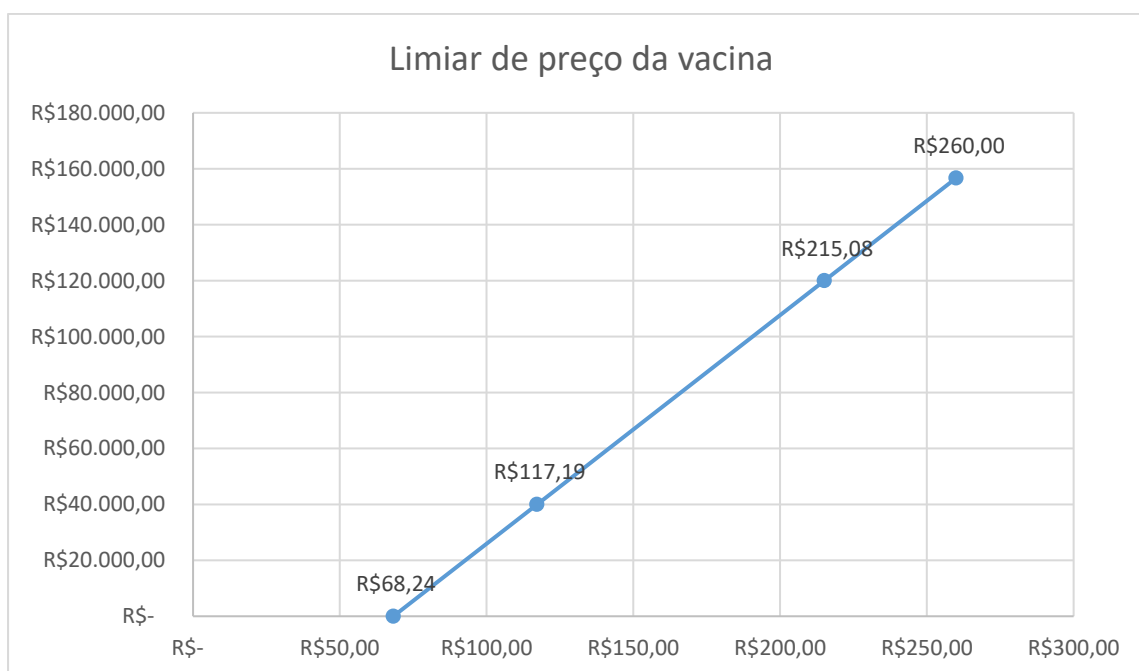


Figura 15 - Limiar de disposição a pagar

7.1.12. Razão de custo-efetividade e índice de privação

Para avaliar o impacto das diferenças socioeconômicas nesta avaliação de custo-efetividade, foi conduzida uma análise específica utilizando o índice de privação BrazDep (46), script disponível no Apêndice 11. O BrazDep é um índice de privação desenvolvido a partir do Censo Demográfico de 2010, considerando três dimensões principais: renda domiciliar, alfabetização e condições habitacionais, sendo calculado para cada setor censitário (46). Para a presente análise, optou-se por categorizar esse índice em quintis de privação, de modo a facilitar a estratificação da população e a comparação dos resultados.

Os coeficientes de hospitalização foram estimados para cada quintil de acordo com o índice de privação BrazDep(46), e os dados utilizados para essa estimativa foram extraídos dos sistemas de informação em saúde SINASC (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos)(47) e SIH (Sistema de Informações Hospitalares)(32), considerando os registros de internações associadas ao VSR (CID-10). O SINASC permitiu identificar os nascidos vivos em cada um dos setores censitários, enquanto o SIH possibilitou estimar o percentual de crianças em cada setor censitário que necessitou de internação por VSR no primeiro ano de vida (32,47). Os dados foram então estratificados em quintis do BrazDep(46), permitindo identificar diferenças no coeficiente de internação e na efetividade econômica da vacinação de acordo com o nível de privação da população.

Esses dados foram inseridos no modelo elaborado pelo demandante e, posteriormente, ajustados pelos pareceristas, considerando correções nos parâmetros de utilidade, custo da internação (CTI e enfermaria), custo do atendimento ambulatorial, além das probabilidades de o paciente grave ser atendido em regime ambulatorial e do paciente não grave não receber atendimento.

Os resultados evidenciaram uma disparidade significativa no risco de hospitalização, sendo 33 vezes maior no quintil mais desfavorecido (quintil 1) em comparação ao quintil menos desfavorecido (quintil 5). Esse achado reforça que a carga da doença é substancialmente maior entre as populações mais vulneráveis, uma vez que o risco de hospitalização por VSR é significativamente superior nos grupos socialmente mais desfavorecidos.

Além disso, a análise de custo-efetividade indicou que, ao preço atual da vacina (R\$ 195,00 por dose), a vacinação é custo-efetiva apenas no primeiro quartil, o que corresponde a cerca de 327 mil nascidos vivos, conforme apresentado na Tabela 13.

Tabela 13 - Limiar de preço da vacina de acordo com o índice de privação

Quartil	Nascidos Vivos	Coefficiente de internação	RCEI	Preço da vacina
1	327.253	9,52	31.430,99	244,85
2	494.570	2,30	298.081,74	62,19
3	591.787	1,06	608.992,29	30,82
4	445.607	0,74	798.889,43	22,73
5	676.493	0,29	1.363.340,37	11,34

Legenda: Coeficiente de internação: estimado com base no índice de privação BrazDep(46)c, e as bases: SINASC (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (47) e SIH (Sistema de Informações Hospitalares ; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; Preço da vacina: Preço da vacina para ser considerada custo-efetividade.

Esses resultados indicam que a vacinação seria considerada custo-efetiva apenas para 13% da população, e apenas se houvesse uma redução no preço da vacina para R\$ 94,57 seria considerada custo-efetiva para toda a população de nascidos vivos.

A Figura 16 ilustra a relação inversa entre nível de privação e preço da vacina necessário para viabilizar sua incorporação.

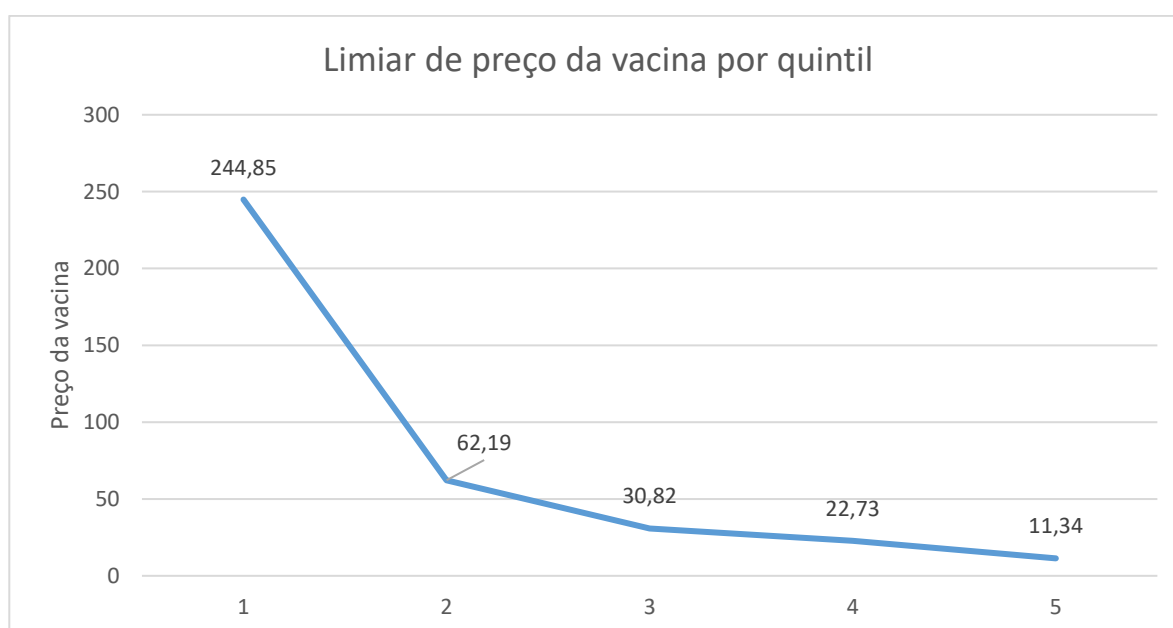


Figura 16 - Preço da vacina de acordo com o índice de privação

Legenda: Preço da vacina: preço da vacina para a tecnologia ser considerada custo-efetiva em cada quintil; Eixo x: Quintil de privação pelo índice BrazDep(46).

Além disso, mostram que a redução proporcional do risco de hospitalização é homogênea entre os quintis, mas o impacto absoluto da vacinação é maior nas populações mais desfavorecidas, dada a carga desproporcional de doença, conforme Figura 17.

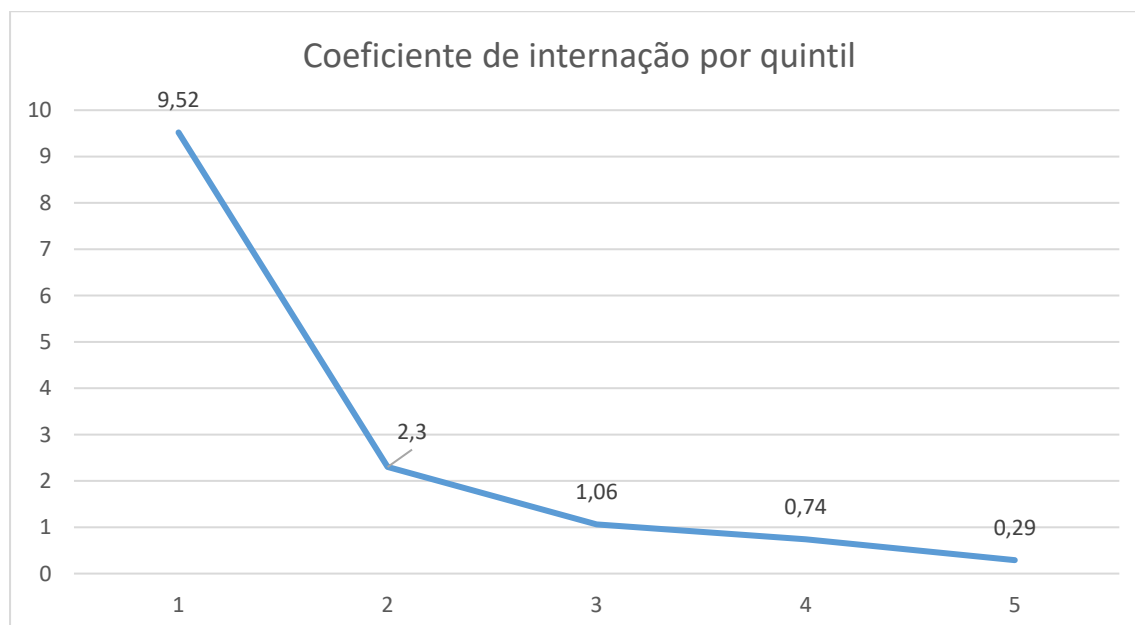


Figura 17 - Risco de hospitalização de acordo com o índice de privação

Legenda: Eixo y: Risco de hospitalização por vírus sincicial respiratório em menores de 1 ano; Eixo x: Quintil de privação pelo índice BrazDep (46).

8 ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

8.1. Análise de impacto orçamentário realizada pelo demandante

O demandante realizou uma análise de impacto orçamentário, com auxílio do software Excel® (30) considerando os custos diretos relacionados a aquisição da vacina, bem como as consequências econômicas de vacinar ou não vacinar a população, detalhada no Apêndice 8.

O Quadro 9 descreve de forma resumida as características da análise de impacto orçamentário proposta pelo demandante e a análise dos pareceristas.

Quadro 9 - Impacto Orçamentário

Parâmetros	Especificação	Comentários
População-alvo	Mulheres saudáveis gestantes (sem comorbidades).	Adequada.
Perspectiva da análise	Sistema Único de Saúde.	Adequada.
Intervenção	Vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante).	Adequada.
Comparadores	Placebo ou não vacinar.	Adequado.
Horizonte temporal	5 anos.	Adequado.
Taxa de desconto	Não aplicável, como preconizado para análises de impacto orçamentário.	Adequado.
Estimativa dos custos	Custos médicos diretos relacionados à vacina, casos evitados da doença grave do TRI associada ao VSR e doença do TRI associada ao VSR, casos evitados de hospitalização na UTI e na enfermaria, casos evitados de atendimento ambulatorial. Foi incluído o custo obtido na	Inadequado. Conforme preconizado pela diretriz de impacto orçamentário, o modelo de impacto orçamentário deve ser desenvolvido de forma independente da análise de custo-efetividade, sendo

Parâmetros	Especificação	Comentários
	análise de custo-efetividade como custo da vacina ou custo sem vacina.	recomendado a inclusão de custos relacionados diretamente ao sistema de saúde (custo da internação e da aquisição e distribuição da nova tecnologia). Demais parâmetros já foram avaliados na análise econômica.
Moeda	Reais (R\$).	Adequada.
Modelo escolhido	Estático.	Adequado.
Análise de sensibilidade	Determinística univariada - Diagrama de Tornado.	Adequado.
Estimativa da população	População elegível definida por demanda aferida por meio de uma regressão linear dos dados de nascidos vivos obtidos do SINASC (2015-2021). Acrescido 10% ao número original de gestantes devido a perdas resultantes de abortos espontâneos e subnotificações.	Inadequado. Não devem ser incluídas perdas relacionadas a aborto espontâneo (perdas fetais que ocorrem até 20ª semana), já que a população que será vacinada tem idade gestacional superior a 20 semanas.
Market Share	Premissa de 100% <i>market share</i> da vacina contra o VSR e cobertura vacinal de 47%.	Inadequado. O <i>market share</i> foi previsto de acordo com a cobertura vacinal de outras vacinas indicadas na gestação.

8.2 Análise de impacto orçamentário realizada pelos pareceristas

Foi realizado um modelo estático com auxílio do software Excel (30,48). Os parâmetros utilizados na análise do impacto orçamentário estão apresentados na Tabela 14.

Tabela 14 - Parâmetros impacto orçamentário

Parâmetro	Estimativa pontual	Fonte
População de gestantes		
População 2025	2.476.021	NOTA TÉCNICA Nº 88/2024-CGICI/DPNI/SVSA/MS Fonte: SINASC 2000 a 2023. Método de cálculo: Estimativa temporal
População 2026	2.447.916	
População 2027	2.419.811	
População 2028	2.391.705	
População 2029	2.363.599	
Calculado (regressão linear)		
Cobertura vacinal		
Cenário 1	62%	Mediana, quartil 1 e quartil 3 da cobertura vacinal durante a gestação (influenza e dTpa) entre 2015 – 2022/2023 – Apêndice 9
Cenário 2	46%	
Cenário 3	79%	
Custos		
Custo vacina	R\$ 260,00	Informado pelo Demandante
Custo desperdício (vacina)	R\$ 13,00	Garcia, 2017
Custo Logística (vacina)	R\$ 5,20	Garcia, 2017
Custo internação VSR	R\$ 2.490,21	Calculado - SIH
Custo acompanhamento ambulatorial	R\$ 28,00	SIGTAP ajustado
Custo asma por paciente	R\$ 29,79	Calculado - SIH
Probabilidade de internar VSR - vacina	0,013	Kampmann, 2023 ajustado
Probabilidade de internar VSR - padrão	0,042	Kampmann, 2023 ajustado
Probabilidade de acompanhamento ambulatorial VSR - vacina	0,03	Kampmann, 2023 ajustado
Probabilidade de acompanhamento ambulatorial VSR - placebo	0,04	Kampmann, 2023 ajustado
Probabilidade de asma após VSR	0,21	Salazar, 2023
Probabilidade de asma sem VSR	0,12	Salazar, 2023

A população de gestantes foi de aproximadamente 2,4 milhões por ano, de acordo com a nota técnica nº88/2024 (48). Foi utilizado como pressuposto que a cobertura vacinal será semelhante às demais vacinas indicadas na gestação (influenza e dTpa – difteria, tétano e coqueluche) (49), identificada em Imunizações / DATASUS (50). A cobertura vacinal mediana destas foi de 62% e o intervalo interquartil foi de 46% e 79% (Apêndice 9), sendo então previstos cenários com estas coberturas vacinais, conforme Tabela 15. O número de doses (unidades de vacinas) foi estimado considerando a população a ser vacinada a cada ano e a taxa de desperdício de 5% (36), sendo estimada em média 1,575 milhões de unidades de vacinas por ano (1,168 milhões a 2,007 milhões).

Tabela 15 - Estimativa da população vacinada em cada cenário.

Ano	População de gestantes	Estimativa de gestantes vacinadas por cenário			Estimativa de doses por cenário¹		
		Cobertura vacinal			Cobertura vacinal		
		62%	46%	79%	62%	46%	79%
2025	2.476.021	1.535.133	1.138.970	1.956.057	1.611.890	1.195.919	2.053.860
2026	2.447.916	1.517.708	1.126.041	1.933.854	1.593.593	1.182.343	2.030.547
2027	2.419.811	1.500.283	1.113.113	1.911.651	1.575.297	1.168.769	2.007.234
2028	2.391.705	1.482.857	1.100.184	1.889.447	1.557.000	1.155.193	1.983.919
2029	2.363.599	1.465.431	1.087.256	1.867.243	1.538.703	1.141.619	1.960.605
Total	12.099.052	7.501.412	5.565.564	9.558.251	7.876.483	5.843.842	10.036.165

Legenda: ¹ inclui taxa de desperdício de 5% (Garcia, 2017), doses equivalem a unidade de vacinas.
Fonte da estimativa da população: NOTA TÉCNICA Nº 88/2024-CGICI/DPNI/SVSA/MS Fonte: SINASC 2000 a 2023 (44), método de cálculo: estimativa temporal.

O impacto orçamentário incremental anual (Tabela 16) variou entre R\$ 315 milhões e R\$ 301 milhões no primeiro e quinto ano (cobertura vacinal 62%), conforme ilustrado na Figura 18, sendo estimado que a nova tecnologia evitaria entre 24 e 43 mortes por ano (entre 123 e 211 mortes em 5 anos) e entre 31 mil e 56 mil internações por ano (entre 161 mil e 278 mil em 5 anos), conforme Apêndice 10.

Tabela 16 - Impacto orçamentário incremental em 5 anos

Período	Cobertura vacinal 62%	Cobertura vacinal 46%	Cobertura vacinal 79%	Cobertura vacinal 62% (apenas custo vacina)
2025	R\$ 315.776.862,21	R\$ 234.286.059,06	R\$ 402.360.590,98	R\$ 427.074.006,16
2026	R\$ 312.192.519,14	R\$ 231.626.707,75	R\$ 397.793.447,00	R\$ 422.226.343,34
2027	R\$ 308.608.176,07	R\$ 228.967.356,44	R\$ 393.226.303,02	R\$ 417.378.680,52
2028	R\$ 305.023.705,47	R\$ 226.307.910,51	R\$ 388.658.996,53	R\$ 412.530.845,22
2029	R\$ 301.439.234,87	R\$ 223.648.464,58	R\$ 384.091.690,05	R\$ 407.683.009,92
Total	R\$ 1.543.040.497,77	R\$ 1.144.836.498,34	R\$ 1.966.131.027,57	R\$ 2.086.892.885,17

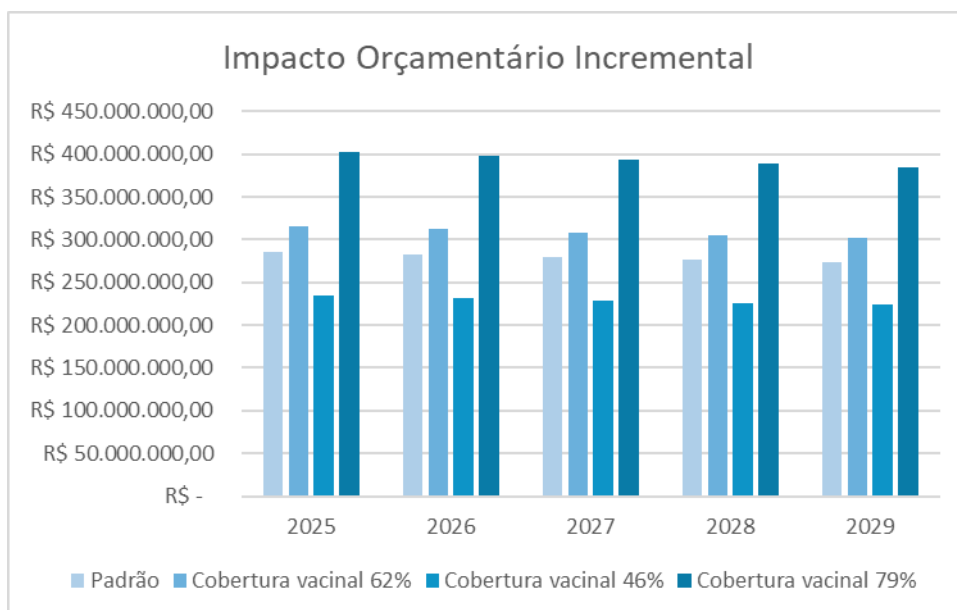


Figura 18 - Impacto orçamentário nos diferentes cenários.

8.3 Análise de impacto orçamentário realizada pelos pareceristas após a consulta pública

Após a consulta pública, o valor da vacina foi atualizado e os custos relacionados ao tratamento da asma foram excluídos, uma vez que não foi evidenciada redução do risco de eventos de asma ou sibilância com a vacinação(26). Com a atualização desses parâmetros, o impacto orçamentário incremental foi estimado em R\$ 166 milhões no primeiro ano, considerando uma cobertura vacinal (*market share*) de 46%, conforme apresentado na Tabela 17.

Tabela 17 - Impacto orçamentário incremental com market share de 46% nos cinco anos

Ano	IO Vacina	IO Padrão	Impacto incremental
Ano 1	R\$ 390.608.023,10	R\$ 224.187.755,97	R\$ 166.420.267,13
Ano 2	R\$ 386.174.281,03	R\$ 221.643.029,22	R\$ 164.531.251,81
Ano 3	R\$ 381.740.538,95	R\$ 219.098.302,47	R\$ 162.642.236,48
Ano 4	R\$ 377.306.639,12	R\$ 216.553.485,17	R\$ 160.753.153,95
Ano 5	R\$ 372.872.739,29	R\$ 214.008.667,87	R\$ 158.864.071,41
Total	R\$ 1.908.702.221,48	R\$ 1.095.491.240,71	R\$ 813.210.980,78

Legenda: IO: Impacto orçamentário.

Adicionalmente, foi considerado um novo cenário, com a adoção progressiva da vacina no mercado (*market share*), iniciando em 30% no primeiro ano e aumentando 5% ao ano, atingindo 50% no quinto ano, conforme apresentado na Tabela 18.

Tabela 18 - Impacto orçamentário incremental - Cobertura vacinal 30% - 50%

Ano	Market Share	IO vacina	IO Padrão	Impacto incremental
Ano 1	30%	R\$ 332.722.712,80	R\$ 224.187.755,97	R\$ 108.534.956,82
Ano 2	35%	R\$ 346.829.851,25	R\$ 221.643.029,22	R\$ 125.186.822,03
Ano 3	40%	R\$ 360.526.334,19	R\$ 219.098.302,47	R\$ 141.428.031,72
Ano 4	45%	R\$ 373.812.005,34	R\$ 216.553.485,17	R\$ 157.258.520,17
Ano 5	50%	R\$ 386.687.006,37	R\$ 214.008.667,87	R\$ 172.678.338,49
Total		R\$ 1.800.577.909,94	R\$ 1.095.491.240,71	R\$ 705.086.669,23

Legenda: IO: Impacto orçamentário.

Além disso, como o modelo do demandante não considerou o impacto específico da infecção pelo VSR na mortalidade infantil, aplicando a probabilidade de óbito da população geral com até um ano de idade para todos os lactentes (31), não foi possível estimar o investimento necessário para evitar uma morte. A análise permitiu apenas a estimativa do número de internações evitadas (em CTI ou enfermaria) e de consultas ambulatoriais evitadas com a vacinação, conforme apresentado na Tabela 19.

Tabela 19 - Internações e atendimentos ambulatoriais evitados no primeiro ano

Cobertura vacinal	30%	35%	40%	45%	50%
Internações evitadas por ano	18.188	21.219	24.250	27.281	30.313
Consultas ambulatoriais evitadas por ano	7.233	8.438	9.644	10.849	12.055

Com base nessas informações, foi realizada uma nova estimativa do investimento necessário para evitar uma internação e uma consulta ambulatorial. Os resultados indicaram que, no primeiro ano, seriam necessários em média R\$ 8.401,22 para evitar uma internação (UTI ou enfermaria) e R\$ 21.125,75 para evitar uma consulta ambulatorial.

9. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS E GOVERNAMENTAIS

Foi realizada uma busca em diversas agências de Avaliação de Tecnologia em Saúde (ATS) para verificar o posicionamento de cada uma em relação a utilização da vacina do VSR A e B recombinante Abrysvo®. Foram pesquisadas as agências e institutos elencados abaixo, mas foi encontrada recomendação apenas em três agências.

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*
- *Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)*
- *Canada's Drug Agency (CDA-AMC)*
- *The Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS)*
- *Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC)*
- *Instituto de Efectividad Clínica Y Sanitaria (IECS)*

- *Haute Autorité Santé (HAS)* - A HAS recomenda que gestantes sejam vacinadas contra o VSR para reduzir o risco de infecções em bebês (51). No entanto, devido a um possível risco de nascimentos prematuros e à falta de dados sobre a eficácia da vacina em bebês prematuros, a HAS sugere que a vacina seja aplicada entre 32 e 36 semanas de gestação (51). A agência também considera a imunização passiva com anticorpos monoclonais como uma alternativa, destacando que ambas as opções devem ser apresentadas aos futuros pais, para que possam tomar uma decisão embasada sobre a proteção do bebê (51). Alternativamente, a imunização passiva com anticorpos monoclonais é recomendada nos casos em que a vacinação não for realizada ou não for eficaz (como em casos de nascimento prematuro ou intervalos curtos entre a vacinação e o parto) (51). Ademais, para mulheres imunocomprometidas, a recomendação é pela preferência na administração de anticorpos monoclonais nos bebês (51).
- O JCVI (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) da Agência de Segurança de Saúde do Reino Unido (*UK Health Security Agency*) recomenda a vacinação contra o VSR para gestantes a partir da 28ª semana, devendo ser feita preferencialmente até a 36ª semana (52).
- *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* - O CDC por meio do *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* recomenda duas opções de imunização para proteger os bebês contra formas graves de VSR, a saber: a vacinação a ser realizada em todas as gestantes durante o período sazonal (geralmente de setembro a janeiro nos EUA), a fim de garantir que todos os bebês nasçam protegidos durante os meses de maior circulação do vírus; e de forma opcional, o uso de um anticorpo monoclonal específico, o nirsevimabe, que pode ser administrado diretamente a qualquer bebê nascido durante a temporada, fornecendo proteção imediata contra o VSR (53). A escolha entre uma dessas opções dependerá da avaliação de cada caso em particular. Apesar da recomendação de duas diferentes tecnologias para prevenção de infecção por VSR, em geral, apenas uma das duas é necessária (53). O CDC não recomenda a administração da vacina contra o VSR para gestantes que já a receberam em gestações anteriores, indicando que apenas uma dose do imunizante é recomendada por indivíduo. Para esses lactentes, nascidos de mães que não puderam receber uma dose adicional da vacina, o CDC recomenda a profilaxia com nirsevimabe (53).

Durante a consulta pública, foi atualizada as recomendações das agências e comitês internacionais.

Os pareceristas destacam os seguintes achados:

Em março de 2024, o Ministério da Saúde da Argentina incluiu a vacina contra o vírus sincicial respiratório (VSR) no Calendário Nacional de Vacinação para gestantes entre 32 e 36 semanas de gestação, durante o período de circulação do vírus (54).

Já o *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE) da OMS recomenda que todos os países adotem a imunização passiva como estratégia para prevenir formas graves da doença pelo VSR em lactentes. Para os países que optarem pelo uso da vacina em gestantes, sugere-se a administração de dose única no terceiro trimestre da gestação, com a definição exata do período de aplicação adaptada ao contexto local (55).

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de ensaios *ClinicalTrials.gov* e de tecnologias do *Cortellis™* (56–60), a fim de localizar vacinas para imunização de gestantes (24-36 semanas de gestação), para profilaxia da infecção do trato respiratório inferior associada ao VSR em bebês (do nascimento até seis meses de idade). A busca foi realizada em 30 de maio de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- i. Anvisa – ensaios clínicos: CID 10 B974 / Fases 3 e 4 /. *Autorizados, finalizados e iniciados.*
- ii. *ClinicalTrials: Respiratory Syncytial Virus | (RSV) | Not yet recruiting; recruiting; active, not recruiting; completed; enrolling by invitation studies | Female participants | Phase: 3, 4 | Interventional studies.*
- iii. *Cortellis™: Current development status (Indication (Respiratory syncytial virus infection) | Status (Launched or Phase 3 Clinical or Pre-registration or Registered) | Link to highest status)*

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando as vacinas resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) (56–60). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (56–60).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, não foi identificada tecnologia para imunização de gestantes (24-36 semanas), a fim de prevenir infecção por VSR em bebês de 0 a 6 meses de idade.

11. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 68/2024 esteve aberta durante o período de 13/09/2024 a 23/09/2024 e recebeu duas inscrições. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades desta Chamada. A Secretaria-Executiva da Conitec também realizou uma busca ativa junto à especialistas, associações de pacientes e Centros de tratamento, contudo, não identificou um participante para este tema. Assim, não houve a participação.

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O VSR é uma das principais causas de infecções respiratórias agudas em lactentes, especialmente em bebês de até seis meses de idade, sendo responsável por um número significativo de hospitalizações devido a doenças como bronquiolite e pneumonia durante o primeiro ano de vida. Diante dessa realidade, a imunização passiva realizada por meio da vacinação de gestantes pode ser uma estratégia para prevenir infecções respiratórias graves em recém-nascidos. Quanto às evidências clínicas, a avaliação foi baseada em um ensaio clínico randomizado que demonstrou eficácia na redução de infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR grave ou com atendimento médico com baixa certeza da evidência, já o percentual de parto prematuro foi maior no grupo vacinado, mas sem significância estatística, sendo importante destacar que o estudo não possui tamanho amostral para descartar aumento da prematuridade. Ao analisar os dados econômicos, observa-se que, embora a vacina tenha potencial para reduzir a morbidade associada ao VSR, apresentou uma RCEI de R\$ 156.701,59/QALY, acima do limiar de custo-efetividade. O impacto orçamentário anual foi estimado entre R\$ 315 milhões e R\$ 301 milhões no primeiro e no quinto ano com cobertura vacinal de 62% das gestantes, sendo estimado que a incorporação da nova tecnologia evitaria aproximadamente 34 mortes e 44 mil internações por ano neste cenário.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 135ª Reunião da Conitec, realizada no dia 07 de novembro de 2024, deliberaram por unanimidade dos presentes que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável para vacina vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) para a prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelos vírus sincicial respiratório em bebês por imunização ativa em gestantes. Para esta recomendação foram considerados: a incerteza nas evidências publicadas em relação a dados de segurança, evidência de baixa qualidade e o elevado impacto orçamentário. Foi sugerido que o preço da

dose da vacina tenha que ser reapresentado pela empresa para que seja viável uma potencial incorporação no SUS.

14. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 95/2024 foi realizada entre os dias 18/11/2024 e 09/12/2024. Foram recebidas 1980 contribuições, sendo 48 técnico-científicas e 1.932 sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado, dentro do escopo da análise e enviadas por meio do site da Conitec, em formulário próprio.

As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

Dentre as 1980 contribuições recebidas, 99,6% foram favoráveis à incorporação da tecnologia, 0,2% foram desfavoráveis a incorporação da tecnologia e 0,2% sem opinião formada.

Em relação ao perfil dos participantes, as contribuições foram na sua maioria de profissionais de saúde, interessados no tema, da região sudeste, por mulheres cisgênero, brancas, ente 25 e 39 anos, conforme Figura 19 a 22.

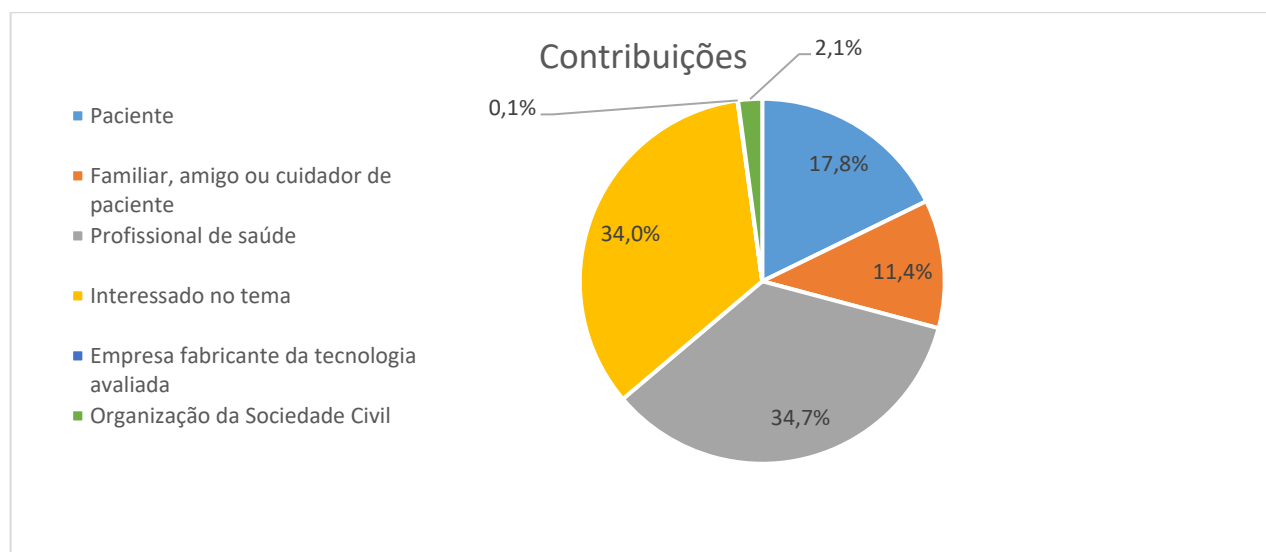


Figura 19 - Tipo de contribuição

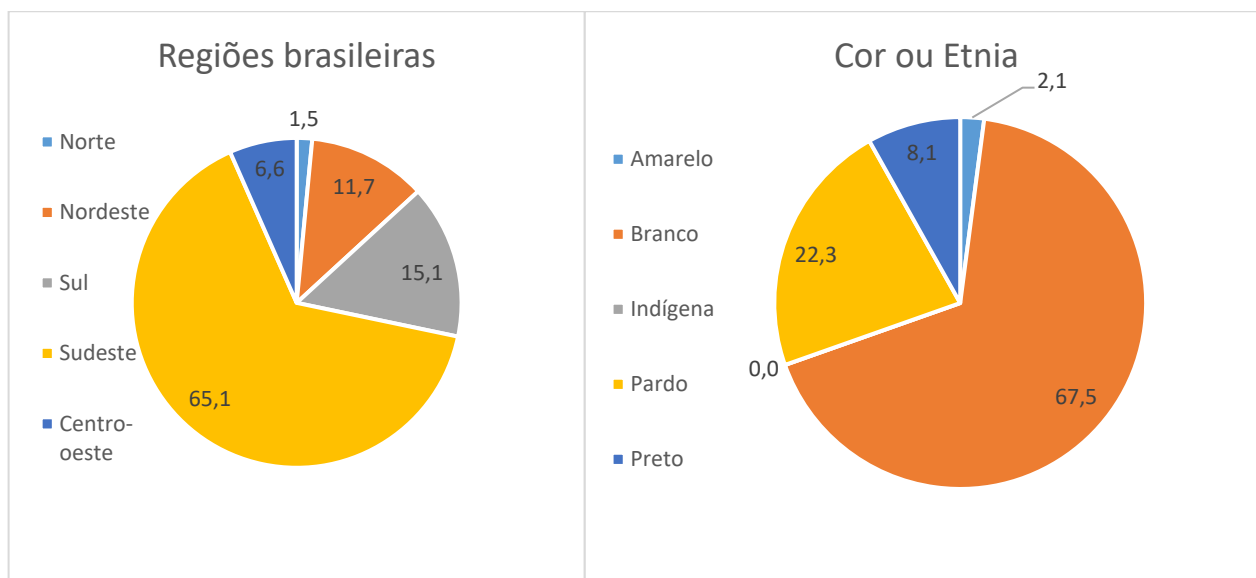


Figura 20 – Regiões do país e cor ou etnia dos participantes

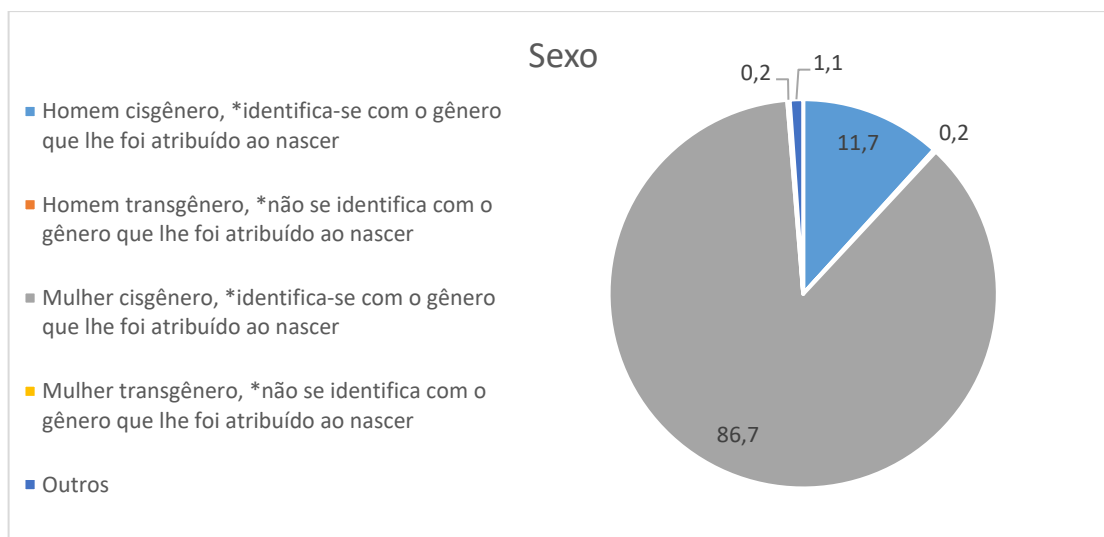


Figura 21 - Sexo dos participantes

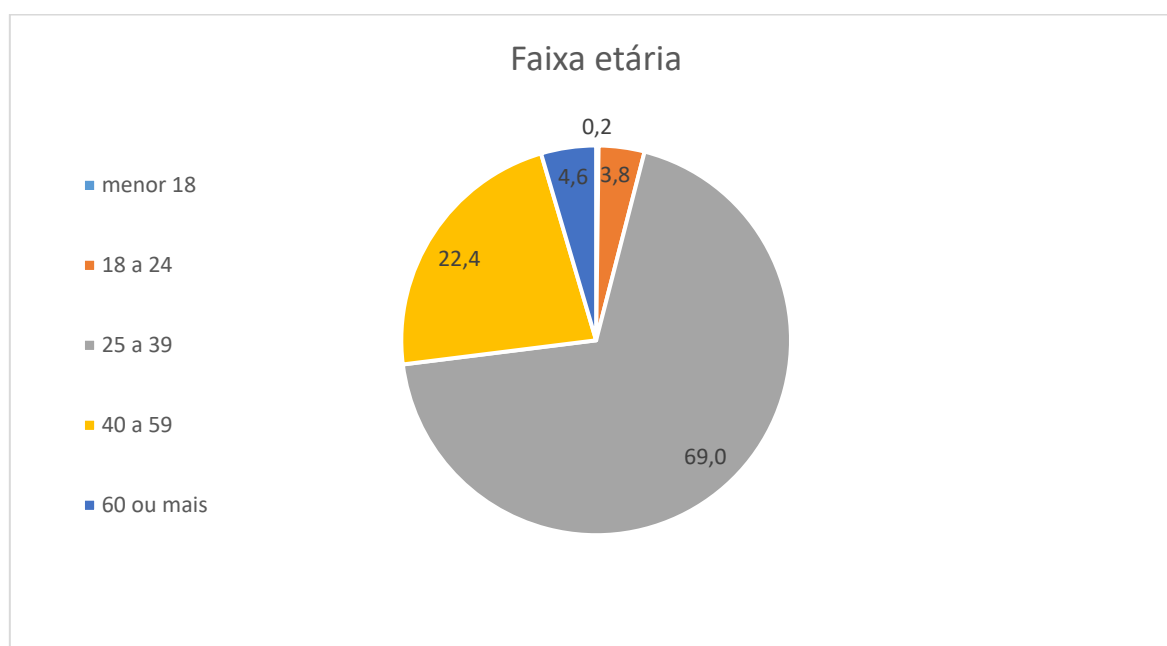


Figura 22 - Faixa etária dos participantes

Contribuições sobre experiência ou opinião

Dentre as contribuições sobre experiência ou opinião, destaca-se as seguintes contribuições:

"Esta vacina está disponível apenas na rede privada com um valor bem alto e assim, não sendo acessível a todas as gestantes. [...] Meu enteado pegou o vírus e infelizmente faleceu. Essa vacina é um grande avanço e poderá proteger e salvar vidas de muitos recém nascidos. Que toda mulher gestante, independente de renda, possa ter acesso a esta vacina de forma gratuita no SUS!"

- Paciente ou familiar

"Fizemos um empréstimo para conseguir pagar a vacina em minha 3a gestação, pois meu 2o filho sofreu muito com a bronquiolite, quase o perdemos."

- Paciente ou familiar

"Por conta desse vírus, hoje ele é uma criança asmática, realizamos o protocolo de controle com um medicamento que custa R\$ 250 reais, e utilizamos duas bombinhas ao mês. Nós temos condições de arcar com esse custo, mas essa não é a realidade de muitos no país. A vacina se disponível no SUS protegeria muitos bebês e evitaria desdobramentos à saúde das crianças. "

- Paciente

"Como atuo em UTI neonatal, percebo que vários bebês em época de sazonalidade da doença acabam contraindo o vírus em sua forma mais grave, o que os leva a ter uma internação prolongada, com mais procedimentos invasivos como IOT, CVCs, sondagens, etc. Tais danos e lotações hospitalares poderiam ser evitadas se os bebês recebessem a imunização adequadamente, já que muitos também vão a óbito pelas complicações como pneumonia, sepse, doenças oportunistas entre outros. "

- Profissional de saúde

"O VSR afeta desproporcionalmente bebês em condições socioeconômicas vulneráveis, onde o acesso a cuidados médicos pode ser limitado"

- Profissional de saúde

Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 48 contribuições técnico-científicas enviadas por profissionais de saúde, sociedades médicas, organizações da sociedade civil, secretarias estaduais de saúde e empresas fabricantes. Todas as contribuições foram desfavoráveis à recomendação preliminar da Conitec de não incorporar a vacina VSR A e B (recombinante) para imunização ativa de gestantes a fim de prevenir a doença do trato respiratório inferior causada pelo VSR em bebês.

As contribuições ressaltaram a alta incidência da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em bebês e a morbimortalidade associada que, por sua vez, acarreta o aumento da demanda por

serviços de saúde, em especial hospitalizações. Neste contexto, todas ressaltaram a importância da disponibilização de tecnologias em saúde capazes de prevenir a ocorrência de infecções. As contribuições enfatizaram que as evidências disponíveis demonstram que a vacina é segura e eficaz para a prevenção da infecção por VSR e que seu uso pode reduzir significativamente as hospitalizações relacionadas ao VSR. A seguir, serão apresentadas algumas das contribuições de cunho técnico-científico recebidas.

Contribuições de sociedades médicas

Diferentes sociedades médicas participaram da consulta pública com contribuições técnico científicas, como a Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedades de Pediatria estaduais e Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Todas as contribuições foram analisadas e não foram apresentadas evidências adicionais que alterassem as conclusões do relatório. A seguir serão apresentados alguns trechos das contribuições.

Em sua contribuição, a Sociedade De Pediatria de São Paulo declarou seu apoio à incorporação vacina, destacando a importância da prevenção da infecção pelo VSR:

“...Diante das experiencias descritas consideramos vacina RSV pre F na gestação de alta utilidade no Brasil, levando em conta a importante morbidade desta infecção , o número de hospitalizações que o vírus acarreta e a mortalidade que pode ocorrer inclusive no domicílio sem chegar a hospitalização.”

- Sociedade De Pediatria de São Paulo

Contribuições de organizações da sociedade civil

“...Vale destacar que a incorporação da vacina recombinante contra o Vírus Sincicial Respiratório (VSR) A e B no SUS é uma medida essencial para enfrentar as desigualdades no acesso à saúde no Brasil, especialmente em áreas rurais remotas e favelas urbanas, onde a maioria das crianças não vacinadas reside. De acordo com estudo do Instituto Butantan, a maioria das crianças que não foram imunizadas vive em regiões de conflito e áreas com serviços de saúde escassos, enfrentando barreiras significativas, como a dificuldade de deslocamento e a falta de recursos para acessar as unidades de saúde.”

- Crônicos do dia-a-dia

Além dessa contribuição, outras manifestações apresentadas durante a consulta pública e na primeira apresentação à comissão também destacaram que o VSR afeta desproporcionalmente bebês em condições socioeconômicas vulneráveis, onde o acesso a cuidados médicos pode ser limitado. Diante dessa evidência, os pareceristas decidiram conduzir uma análise específica baseada no índice de privação, com o

objetivo de avaliar o impacto das diferenças socioeconômicas na razão de custo-efetividade estimada para a vacina. Os resultados dessa análise estão detalhados no item 7.1.12 deste relatório.

“...todas as crianças que não preencherem os critérios de elegibilidade para a prevenção com o palivizumabe estarão expostas às infecções do TRI e suas complicações clínicas, sabendo-se que o VSR é uma das principais causas dessas doenças respiratórias em crianças menores de 1 ano de idade. Sabendo-se que o total de crianças nascidas vivas no país em 2022 foi de, aproximadamente, 2,6 milhões, segundo os dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), e que apenas 4.715 foram tratadas com palivizumabe, significa dizer que praticamente todos os bebês nascidos vivos no país estão expostos à infecção pelo VSR, com potencial agravamento, hospitalização e óbito. Além disso, crianças expostas ao VSR em momentos precoces da vida estão mais predispostas a desenvolverem asma até os 12 anos de idade, gerando, novamente, consequências negativas para a criança e todo o SUS.”

- Instituto Lado a Lado pela Vida

Contribuições da empresa fabricante

A empresa **Pfizer Brasil Ltda.**, fabricante da vacina contra o Vírus Sincicial Respiratório (VSR), apresentou sua contribuição durante a **Consulta Pública nº 95/2024**. Os principais pontos destacados em sua manifestação foram:

Exclusão do Dossiê da Empresa e Mudança na População Elegível

A demanda avaliada pelos pareceristas foi a solicitação de incorporação da vacina do vírus sincicial respiratório A e B recombinante para a prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo vírus sincicial respiratório em bebês, por imunização ativa de gestantes. A submissão foi realizada pela Pfizer Brasil Ltda ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS) para apreciação do Comitê de Medicamentos da CONITEC em julho de 2024, sendo as críticas ao relatório detalhadas ao longo deste documento e em especial nos Apêndices 3, 4, 5 e 8.

Como ocorre em todas as demandas de vacinas, o Departamento do Programa Nacional de Imunizações (DPNI/SVSA/MS) recomendou ajustes na população elegível, considerando questões de segurança observadas mundialmente e descritas nos aspectos regulatórios deste relatório (19,22–24,61). Assim, os pareceristas basearam sua análise na submissão do demandante, incorporando a recomendação do DPNI sobre a idade gestacional considerada mais adequada, a fim de garantir maior segurança à estratégia de vacinação, até que novos estudos sobre parto prematuro forneçam evidências mais robustas sobre a segurança da vacina.

Embora o estudo de Kampmann e colaboradores (15), com aproximadamente 7 mil participantes, não tenha evidenciado diferença estatisticamente significativa na incidência de parto prematuro, os pareceristas calcularam o tamanho amostral necessário para detectar uma diferença estatisticamente significativa nesse desfecho, estimando que seriam necessários pelo menos 12.200 participantes para garantir poder estatístico suficiente.

Dessa forma, a população do estudo (15) foi menor do que o necessário, sendo insuficiente para estabelecer uma relação causal entre a vacinação contra o VSR e prematuridade. Além disso, o estudo não foi desenhado para avaliar esse desfecho, reforçando a necessidade de mais evidências antes de ampliar a recomendação da vacina para gestantes com menos de 32 semanas.

Adicionalmente, a preocupação com segurança e risco de partos prematuros foi um fator crítico na definição da idade gestacional recomendada. Conforme descrito ao longo do relatório, destaca-se:

- ANVISA (Brasil) aprovou a vacina para imunização ativa em gestantes, visando a prevenção de infecções do trato respiratório inferior causadas pelo VSR em crianças até os 6 meses de idade (19).
- FDA (EUA) limitou a vacinação ao período entre 32 e 36 semanas, devido a preocupações com um possível aumento nos partos prematuros observados em uma vacina similar da GSK, cuja administração foi interrompida por um aumento significativo desses eventos (22,61).
- EMA (Europa) recomenda a vacinação entre 24 e 36 semanas, alinhada ao ensaio clínico de registro (23).
- OPAS recomenda a vacinação entre 32 e 36 semanas de gestação (62).

Cabe destacar, que foi identificada uma nova recomendação publicada em setembro de 2024, pelo *Strategic Advisory Group of Experts on Immunization* (SAGE) da OMS que reforçou a importância da vigilância pós-comercialização para monitorar a segurança e a eficácia da vacina após sua implementação em diferentes populações e cenários. Para mitigar o potencial risco de parto prematuro associado à vacinação materna contra o VSR, o grupo recomendou a restrição da idade gestacional para a administração da vacina, destacando a necessidade de novos estudos em países africanos para avaliar a segurança do imunizante, com foco específico na incidência de partos prematuros (55).

Adicionalmente, o SAGE recomenda que todos os países adotem a imunização passiva como estratégia para prevenir formas graves da doença pelo VSR em lactentes. Para os países que optarem pelo uso da vacina em gestantes, sugere-se a administração de dose única no terceiro trimestre da gestação, com a definição exata do período de aplicação adaptada ao contexto local (55).

As diferenças entre as recomendações de diferentes agências e comitês refletem interpretações distintas dos dados de segurança, especialmente sobre o potencial risco de parto prematuro (19,22–

24,55,61,62). Enquanto a FDA restringiu a vacinação para após a 32ª semana como precaução (61), a EMA concluiu que os benefícios superam os riscos, permitindo a administração mais precoce (23).

O próprio demandante reconheceu que diferentes países adotaram idades gestacionais variadas:

“Por exemplo, na Itália (Sicília), foi adotada a imunização em idade gestacional de 24 a 36 semanas, diferente de Bélgica, Austrália e Reino Unido, cuja estratégia foi de 28 a 36 semanas. Já nos Estados Unidos, França, Argentina, Canadá (somente em Ontário) e Uruguai são alguns exemplos de países que adotaram a estratégia em gestantes entre 32 e 36 semanas. Além disso, a Organização Panamericana de Saúde (OPAS) recomenda a implementação da vacina VSR em gestantes entre 32 e 36 semanas.”

- Pfizer Brasil Ltda

Portanto, a decisão dos pareceristas de considerar a vacinação entre 32 e 36 semanas não foi uma alteração arbitrária, mas atendendo uma orientação do órgão responsável pela vacinação no Brasil e fundamentada em preocupações regulatórias e critérios de segurança. Essa decisão seguiu as diretrizes de agências regulatórias internacionais, incluindo FDA e OPAS (22,61,62), além das recomendações do DPNI/SVSA/MS.

Envio de evidência adicional

O demandante enviou a publicação final do estudo MATISSE (26), a qual foi incluída e descrita no item 6.3 deste relatório. Além disso, foi realizada uma atualização da busca de literatura em cinco de fevereiro de 2025, resultando na identificação de 187 estudos (102 estudos identificados na base Medline via Pubmed, 81 na EMBASE, 1 na *Cochrane Library* e 3 na Biblioteca Virtual Em Saúde). Dentre esses, três artigos foram incluídos na análise(26–28), sendo um deles o mesmo enviado pelo demandante (26). Esses estudos estão descritos detalhadamente no item 6.3 (Evidências Adicionais) deste relatório.

Questionamento sobre a Qualidade das Evidências e Avaliação do Risco de Viés

A empresa discorda da avaliação de risco de viés realizada pelos pareceristas. Segundo a Pfizer, a análise por intenção de tratar modificada, adotada no estudo MATISSE (15), não compromete a validade dos achados. Além disso, a empresa defende que a redução da população elegível pela CONITEC não deveria ter levado ao rebaixamento da certeza da evidência, pois a restrição na semana gestacional não altera a eficácia e segurança da vacina.

Em relação a avaliação do risco de viés do ensaio clínico, esta foi realizada utilizando a ferramenta *Risk of Bias 2* (RoB 2) (29), sendo que os desfechos de eficácia da vacina foram classificados como

apresentando algumas preocupações, especificamente no domínio de viés por desvios da intervenção pretendida.

Essa classificação foi motivada por dois fatores principais:

1. Análise por intenção de tratar modificada e possíveis impactos na randomização

O estudo utilizou uma análise por intenção de tratar modificada (15), incluindo apenas lactentes com dados válidos para os desfechos de eficácia. Essa abordagem excluiu parte dos participantes inicialmente randomizados, o que pode comprometer o equilíbrio esperado entre os grupos e influenciar os resultados. Portanto, nem todas as gestantes randomizadas tiveram seus lactentes incluídos na análise primária, o que pode ter impactado a estimativa da eficácia da vacina.

2. Perda significativa de participantes ao longo do estudo

O estudo randomizou 7.420 gestantes (3.711 no grupo vacina e 3.709 no placebo), das quais 98,6% (3.660/3.711) e 98,3% (3.647/3.709), respectivamente, tiveram seus lactentes incluídos no estudo (15). Ao final do seguimento de 180 dias, 94,3% (3.498/3.711) dos lactentes no grupo vacina e 93,8% (3.479/3.709) no grupo placebo completaram o acompanhamento, representando uma perda total de 5,7% e 6,2%, respectivamente (15). Dentre os lactentes que completaram todo o estudo, 89,4% (3.317/3.711) no grupo vacina e 88,8% (3.295/3.709) no grupo placebo finalizaram o acompanhamento (15).

Embora parte dessas perdas seja esperada em estudos clínicos, a ausência de informações detalhadas sobre as características dos lactentes excluídos impede uma avaliação mais precisa de seu impacto nos resultados. Caso as perdas tenham ocorrido de forma desigual entre os grupos ou tenham sido mais frequentes entre lactentes com maior risco de infecção, a eficácia da vacina pode estar superestimada.

Diante dessas limitações, a classificação de "algumas preocupações" para os desfechos de eficácia é justificada, especialmente no domínio de viés por desvios da intervenção pretendida. A análise por intenção de tratar modificada e as perdas ao longo do estudo comprometem a comparabilidade entre os grupos e podem influenciar a estimativa real da eficácia da vacina. Dessa forma, a penalização do risco de viés seguiu os critérios estabelecidos na ferramenta RoB 2 (29), garantindo uma avaliação transparente e metodologicamente fundamentada.

Já em relação ao rebaixamento da certeza da evidência no domínio de evidência indireta, foi incluído pelos pareceristas um maior detalhamento na legenda do Quadro 6.

Cabe destacar que esse rebaixamento foi aplicado exclusivamente aos desfechos de eficácia da vacina, especificamente para infecção grave das vias aéreas inferiores associada ao VSR e infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR com atendimento médico.

Isso ocorreu principalmente devido a diferença entre a população do estudo e a população-alvo da recomendação, já que a idade gestacional no momento da vacinação no ensaio clínico foi, em média, 30

semanas (variando entre 24 e 36 semanas), enquanto a população considerada neste relatório receberia a vacina entre 32 e 36 semanas, reduzindo o tempo para a produção materna dos anticorpos e posterior transferência transplacentária de anticorpos e, conseqüentemente, podendo diminuir a eficácia da imunização na prática clínica.

Dessa forma, o rebaixamento da certeza da evidência foi justificado, conforme os princípios do GRADE (63–66), que recomenda considerar evidência indireta ao extrapolar achados de um ensaio clínico para uma população diferente (66).

Por outro lado, os pareceristas não rebaixaram a certeza da evidência no domínio de evidência indireta para o desfecho de parto prematuro. Embora o ensaio clínico não tenha evidenciado diferenças estatisticamente significativas na incidência de partos prematuros, os pareceristas consideraram que a vacinação em uma idade gestacional mais tardia (32 a 36 semanas) reduziria a ocorrência de partos prematuros em comparação ao estudo, não justificando o rebaixamento da certeza da evidência para esse desfecho.

Divergências na Análise de Custo-Utilidade (ACU)

A empresa contesta a abordagem dos pareceristas para a análise de custo-utilidade, destacando os seguintes pontos:

“Horizonte temporal não reflete a característica aguda da doença provocada pelo TRI”

- Pfizer Brasil Ltda

“A inclusão da asma no modelo de Markov é questionado na literatura por não refletir a relação entre a exposição ao VSR e o desenvolvimento de asma para toda a vida”.

- Pfizer Brasil Ltda

Como o demandante argumentou que não existem evidências suficientes para afirmar que a vacina previne o desenvolvimento de sibilância ou asma, o que foi reforçado pelos dados da publicação final do estudo de Simões e colaboradores (2025) (26), que não identificou diferença significativa na incidência de eventos relacionados ou semelhantes à asma entre os grupos analisados (6,8% no grupo vacina versus 6,3% no grupo placebo). Além disso, considerando que se trata de uma doença aguda, sem impacto direto na mortalidade, o demandante defendeu que a adoção de um horizonte temporal ampliado não seria

necessária, pois aumentaria a incerteza do modelo. Diante desses pontos, **os pareceristas optaram por acatar essa abordagem**. Dessa forma, o modelo econômico elaborado pelos pareceristas, descrito no item 7.2, foi desconsiderado, adotando-se o modelo econômico do demandante, conforme detalhado no Apêndice 4 deste relatório."

Em relação aos parâmetros utilizados na avaliação de custo-efetividade pelos pareceristas, o custo do tratamento da infecção pelo VSR durante o primeiro ano de vida foi identificado no Sistema de Informações Hospitalares (SIH)(32) para pacientes internados com CID-10 relacionados à infecção associada ao VSR (B97.4, J21.0, J20.5 e J12.1). A partir desses dados, foi estimado o custo médio das internações em enfermaria, em UTI e o custo médio geral, independentemente do tipo de internação (UTI ou enfermaria), para o ano de 2023 (32).

Os valores estimados representam o reembolso federal e foram reajustados pelo fator de 2,8 (37) para refletir também os reembolsos estaduais e municipais. No entanto, segundo o demandante, esses valores ainda estariam subestimados, uma vez que não considerariam adequadamente a predominância de hospitalizações em unidades de alta complexidade.

Os pareceristas, contudo, não concordaram com essa observação, uma vez que os custos utilizados refletem o reembolso efetivamente realizado para as internações de pacientes com os CID-10 relacionados ao VSR (32). Dessa forma, esses valores representam a realidade dos custos da doença na perspectiva do SUS pagador, conforme o recomendado nas Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para análises de avaliação econômica (67).

Durante a consulta pública, o demandante respondeu às principais questões levantadas pelos pareceristas. O Quadro 10 resume as críticas ao microcusteio com as justificativas do demandante que não foram aceitas.

Quadro 10 - Resposta do demandante a crítica do microcusteio.

Crítica realizada pelos pareceristas	Resposta demandante
Custo da diária hospitalar com valor variável	Soma-se todo o custo e divide-se pelo volume. As oscilações são decorrentes das diversas competências (mês em que ocorreu a hospitalização de acordo com a taxa de ocupação dos leitos) ao longo do estudo
Tecnologias com custo negativo (R\$ - 25,11)	O valor negativo corresponde ao ajuste de item entre competências (mês em que ocorreu a hospitalização de acordo com a taxa de ocupação dos leitos), e como a metodologia utilizada é a de custeio por absorção, o custo médio varia de acordo com o volume e custo por competência
Tecnologias indicadas para uso em crianças maiores ou adultos	Os pacientes relativos aos itens descritos foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica com cânula endotraqueal 3.5 mm. Por conclusão, estes itens podem ser considerados erros de lançamento administrativo, impactando em uma redução de 0,0005% no custo por tratamento
Tecnologias que não têm reembolso previsto nesta faixa etária pelo Sistema Único de Saúde (SUS)	Foi realizado em 3 pacientes da população estudada, tendo um impacto total de 0,0015% no custo total do tratamento. No entanto, sabe-se que o procedimento não é reembolsado pelo SIGTAP.

Informações fornecidas não permitem estimar o custo relacionado aos recursos humanos e overhead, o que compromete a transparência e a precisão da análise de custos

Enviou quadro apresentando o custo das diárias por tipo de acomodação e a proporção dos custos das diárias por tipo de unidade assistencial.

O demandante reconheceu que alguns insumos identificados pelos pareceristas foram incluídos por erro de lançamento administrativo, mas que correspondem a um percentual reduzido do custo total (0,0005% a 0,0015%). No entanto, as críticas descritas no Apêndice 4 representam apenas parte das inconsistências metodológicas detectadas no microcusteio.

O ponto mais relevante é que as informações fornecidas não permitiram a reprodutibilidade da análise. Como, por exemplo, destaca-se que o demandante não detalhou os custos operacionais gerais (overhead ou administrativos) de forma suficiente para estimar o valor das diárias hospitalares por setor. Embora tenha enviado a proporção dos custos das diárias, seria necessário disponibilizar os valores pagos anualmente pelo hospital para cada item, como água, manutenção, higiene, além da distribuição percentual por setor (UTI pediátrica, enfermaria pediátrica e outros). Sem esses dados, não foi possível estimar ou validar os custos correspondentes a cada departamento.

Além disso, foram identificadas outras inconsistências, como a inclusão de outros insumos destinados exclusivamente a adultos ou crianças maiores, tais como:

- Fixador para cânula de traqueostomia adulto,
- Fralda geriátrica média e extragrande,
- Circuito respiratório adulto,
- Fralda Big Plus pequena (30 a 40 kg), entre outros.

Diante dessas limitações, os pareceristas concluem que as inconsistências metodológicas no estudo de microcusteio inviabilizam o uso das estimativas de custo de internação no modelo econômico, uma vez que comprometem a precisão e a validade da estimativa dos custos do tratamento da infecção pelo VSR.

Adicionalmente, as estimativas de custos utilizadas pelos pareceristas, representam o valor do reembolso do tratamento da infecção pelo VSR durante o primeiro ano identificado no Sistema de Informações Hospitalares do DATASUS (32) para pacientes internados com os CID-10 relacionados à infecção associada ao VSR (B.97-4, J.21-0, J.20-5 e J.12-1), tanto em enfermaria quanto em unidade de terapia intensiva, em 2023. Estando os valores identificados no período entre 2010 e 2024 para internação em enfermaria (Tabela 20) e em UTI (Tabela 21) detalhados a seguir.

Tabela 20 - Valores médios da internação em enfermaria

Ano	Número de internações	Mortalidade	Tempo médio de internação em dias	Custo médio da AIH (R\$)	Custo médio da AIH reajustado (R\$)
2010	6.435	0,16	4,42	278,32	779,30
2011	7.312	0,16	4,57	274,47	768,51
2012	8.218	0,27	4,52	277,30	776,43
2013	8.407	0,17	4,52	274,49	768,58
2014	7.327	0,11	4,33	265,64	743,79
2015	8.802	0,16	4,37	278,09	778,65
2016	8.590	0,12	4,41	280,52	785,45
2017	10.102	0,14	4,40	285,37	799,04
2018	10.994	0,14	4,38	283,83	794,71
2019	12.611	0,17	4,38	290,14	812,39
2020	2.921	0,24	4,17	292,80	819,85
2021	8.809	0,14	4,07	308,92	864,98
2022	13.707	0,15	4,30	308,85	864,77
2023	19.097	0,19	4,45	303,67	850,28
2024	18.189	0,18	4,27	301,81	845,06
Custo médio				286,95	803,45

Legenda: AIH: Autorização de internação Hospitalar; reajustado: Valor reajustado pelo fator de 2,8 para representar os custos referentes as três esferas de financiamento (federal, estadual e municipal).

Fonte: SIH/SUS – DATASUS (32).

Tabela 21 - Valores médios da internação em unidade de terapia intensiva

Ano	Número de internações	Mortalidade	Tempo médio de internação em dias	Custo médio da AIH (R\$)	Custo médio da AIH reajustado (R\$)
2010	242	1,24	11,34	3.879,37	10.862,23
2011	337	1,78	12,53	4.181,99	11.709,58
2012	361	2,77	12,81	4.214,39	11.800,29
2013	333	3,6	12,42	4.236,21	11.861,39
2014	283	3,53	11,96	4.348,45	12.175,65
2015	389	1,8	11,75	4.164,96	11.661,88
2016	376	1,33	10,84	3.814,82	10.681,50
2017	540	1,67	11,52	4.434,76	12.417,34
2018	698	1,86	11,90	4.505,73	12.616,06
2019	825	1,45	11,75	4.590,29	12.852,81
2020	297	2,02	10,25	4.094,55	11.464,75
2021	1.343	0,52	10,18	4.346,37	12.169,83
2022	1.834	0,93	10,38	5.017,99	14.050,38
2023	2.664	1,16	10,18	5.085,21	14.238,60
2024	2.726	0,92	9,94	5.129,40	14.362,33
Custo médio				4402,967	12328,31

Legenda: AIH: Autorização de internação Hospitalar; reajustado: Valor reajustado pelo fator de 2,8 para representar os custos referentes as três esferas de financiamento (federal, estadual e municipal).

Fonte: SIH/SUS – DATASUS (32).

Como pode ser observado, quando avaliado o período entre 2010 e 2024, o valor médio da AIH sem reajuste foi estimado em R\$ 4.402,97 e R\$ 286,95 para UTI e enfermaria, respectivamente. Quando

reajustado, os valores médios são de R\$ 12.328,31 para UTI e R\$ 803,45 para enfermaria. Estes valores são inferiores ao adotado pelos pareceristas, de R\$ 14.242,48 para internação em UTI e R\$ 846,00 para enfermaria, que utilizaram o valor médio da AIH no ano de 2023.

O demandante questionou ainda a inclusão dos custos diretos não médicos relacionados à logística e desperdício, argumentando que esses custos nem sempre são considerados nas avaliações anteriores. No entanto, uma busca realizada pelo próprio demandante identificou que, entre os oito processos de incorporação de vacinas avaliados pela CONITEC até 2024, cinco incluíram esses custos (68–75).

“em busca realizada no dia 20 de novembro de 2024, desde 2013 até o momento, foram finalizados oito processos de incorporação de vacinas pelo Comitê de Medicamentos da Conitec oriundos de demandas internas do Ministério da Saúde, sendo que três deles não empregaram custos com desperdício do insumo... enquanto cinco consideraram esses custos”.

Pfizer Brasil Ltda

Diretrizes internacionais reforçam a importância de considerar custos logísticos e desperdício na avaliação econômica de vacinas (68–71). Segundo o *Guidelines for Estimating Costs of Introducing New Vaccines into the National Immunization System* da OMS, devem ser incluídos componentes como suprimentos (vacinas, seringas, caixas de segurança), transporte, armazenamento a frio, gestão de resíduos, vigilância epidemiológica e treinamento (79). A taxa de desperdício varia conforme o número de doses por frasco, políticas nacionais e falhas na cadeia de frio, sendo recomendado um planejamento para 10% de desperdício (79), inferior ao considerado pelos pareceristas na estimativa pontual.

Outro documento da OMS (*Standard Terminology and Principles for Vaccine Delivery Costs*) recomenda que o custo da vacina inclua insumos, taxa de desperdício, transporte internacional, seguro e eventuais taxas alfandegárias (80).

Além disso, diretrizes específicas como *Monitoring vaccine wastage at county level: Guidelines for programme managers* (77) da OMS ressaltam que vacinas liofilizadas apresentam maior taxa de perdas, pois devem ser descartadas em até seis horas após a abertura, enquanto vacinas líquidas podem ser utilizadas por até quatro semanas. Como a vacina contra o VSR é liofilizada, sua taxa de desperdício pode ser mais elevada, reforçando a necessidade de considerar esse fator na análise de custo-efetividade e impacto orçamentário (77).

Uma revisão sistemática publicada em 2024 analisou 171 estudos sobre custos da introdução de novas vacinas, mostrando que 75% incluíram custos de logística, e que metade subestimou esses valores (81). De forma semelhante, Vaughan et al. (2019) revisaram custos de entrega de vacinas em países de baixa

renda, identificando que o custo incremental por dose, excluindo o valor da vacina, variava entre US\$ 0,48 e US\$ 1,38, sendo semelhante ao utilizado nesta análise (2% do custo da vacina – R\$ 195,00) (82).

No Brasil, o estudo de Sartori et al. (2016) sobre a custo-efetividade da vacinação materna universal com dTpa considerou 5% de desperdício para frascos de dose única e custos administrativos adicionais com transporte, armazenamento e pessoal (83). Da mesma forma, Garcia et al. (2017) avaliaram os custos operacionais de programas farmacêuticos públicos, identificando que os custos logísticos representavam cerca de 2% do custo unitário dos medicamentos, enquanto as perdas variavam de 2% a 10% dependendo do programa analisado (36).

Diante dessas evidências, o presente relatório adotou uma taxa de desperdício de 5% para a aplicação das vacinas (variando de 2% a 10%) e um custo adicional de 2% para operações logísticas (transporte e conservação), valores alinhados às diretrizes da OMS e a estudos econômicos nacionais e internacionais (76–83).

Adicionalmente, em relação ao modelo econômico, o demandante enviou uma tabela contendo os parâmetros considerados por ele após a primeira apresentação (Tabela 22), com as alterações destacadas em negrito para evidenciar as modificações realizadas.

Tabela 22 - Parâmetros adotados pelo demandante na consulta pública

Parâmetro	Estimativa pontual	Inferior	Superior
Doença grave VSR - VACINA	0,011	0,71%	1,72%
Doença não grave VSR - VACINA	0,022	1,60%	3,00%
Doença grave VSR - PLACEBO	0,036	2,80%	4,57%
Doença não grave VSR - PLACEBO	0,032	2,46%	4,11%
Probabilidade hospitalização por VSR - VACINA	0,561	40,35%	71,64%
Probabilidade hospitalização por VSR - PLACEBO	0,616	50,58%	72,03%
Proporção de hospitalização em UTI por VSR	0,084	0,083	0,084
Probabilidade morte hospitalização não-UTI	0,013	0,010	0,015
Probabilidade morte pós UTI	0,013	0,010	0,015
Probabilidade morte geral (sem atendimento médico por RSV)	0,013	0,010	0,015
Custo vacina	R\$ 195,00	180,00	270,00
Custo ambulatorial atendimento por RSV	R\$ 7,97	1,00	11,00
Custo hospitalização em UTI por RSV	R\$ 34.348,40	29871,67	37225,70
Custo hospitalização enfermagem por RSV	R\$ 7.830,05	7200,51	9394,20
Utilidade linha de base	1,000	0,800	1,000
Utilidade atendimento ambulatorial (grave)	0,840	0,820	0,860
Utilidade hospitalização (grave)	0,590	0,560	0,620
Utilidade admissão UTI (grave)	0,405	0,375	0,435
Utilidade atendimento ambulatorial (não grave)	0,9897	0,970	1,010
Utilidade hospitalização (não grave)	0,964	0,934	0,994
Utilidade admissão UTI (não grave)	0,957	0,927	0,987

Legenda: Os parâmetros em negrito, são os novos parâmetros considerados pelo demandante enviados durante a consulta pública, *o custo da vacina foi atualizado de acordo com a proposta recebida em 10 de fevereiro de 2025.

Embora o demandante tenha informado que utilizou como estimativa pontual os valores de utilidade semelhantes aos adotados pelos pareceristas para lactentes com infecções de vias aéreas associadas ao VSR (variando entre 0,957 e 0,98), o modelo econômico enviado na consulta pública manteve os valores de utilidade originalmente adotados na submissão inicial da demanda (variando entre 0,405 e 0,84). Essa abordagem resultou em uma utilidade **muito baixa ao longo de todo o primeiro ano de vida, o que não é adequado para uma doença de caráter agudo, como a infecção pelo VSR**. De acordo com o demandante, a RCEI estimada com os parâmetros descritos na Tabela 22 foi de R\$ 4.313,40. No entanto, esse valor não é considerado apropriado, pois foi calculado com premissas inadequadas, especialmente em relação à duração do impacto na utilidade.

Durante a validação do modelo pelos pareceristas, a primeira etapa de ajustes considerou exclusivamente os parâmetros informados pelo demandante, incluindo os valores de utilidade adotados na consulta pública, que foram semelhantes aos estimados inicialmente pelos pareceristas. Mesmo mantendo os custos de acompanhamento calculados por microcusteio, metodologia considerada inadequada pelos pareceristas, a RCEI aumentou para R\$ 46.146,99/QALY. Esse valor foi ainda maior quando foram aplicados os custos médios de internação identificados na SIH/DATASUS (32), conforme apresentado na Tabela 23.

Tabela 23 - Razão de custo-efetividade incremental nos diferentes cenários

Descrição da estimativa da RCEI	Custo incremental (R\$)	Efetividade incremental (QALY)	RCEI (R\$/QALY)
Estimativa do demandante	35,28	0,008	4.313,40
Estimativa dos pareceristas com os parâmetros informados pelo demandante	35,28	0,001	46.146,99
Estimativa dos pareceristas, alterando apenas os custos do acompanhamento com base nos valores médios identificados na SIH entre 2010 e 2024 sem ajuste pelo fator de correção.	189,11	0,001	190.113,24
Estimativa utilizada pelos pareceristas, incluindo os custos do acompanhamento com base nos valores médios identificados na SIH em 2023, ajustado pelo fator de correção de 2,8	147,25	0,001	148.030,45

Legenda: Todas as estimativas foram feitas utilizando o modelo econômico enviado pelo demandante; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; SIH: Sistema de Informações Hospitalares.

A RCEI estimada pelos pareceristas, com base no modelo apresentado pelo demandante, foi de R\$ 148 mil por QALY, valor superior ao limiar de custo-efetividade adotado no Brasil (84). A tabela abaixo detalha os parâmetros utilizados nessa análise, destacando em vermelho aqueles que foram ajustados pelos pareceristas.

Tabela 24 - Parâmetros utilizado pelos pareceristas no modelo do demandante

Parâmetro	Estimativa pontual
Doença grave VSR - VACINA	0,011
Doença não grave VSR - VACINA	0,0229
Doença grave VSR - PLACEBO	0,0358
Doença não grave VSR - PLACEBO	0,0318
Probabilidade hospitalização por VSR - VACINA	0,99
Probabilidade hospitalização por VSR - PLACEBO	0,99
Proporção de hospitalização em UTI por VSR	0,1226
Probabilidade morte hospitalização não-UTI	0,0128
Probabilidade morte pós UTI	0,0128
Probabilidade morte geral (sem atendimento médico por RSV)	0,0128
Custo vacina	R\$ 195,00
Custo ambulatorial atendimento por RSV	R\$ 28,00
Custo hospitalização em UTI por RSV	R\$ 14.242,48
Custo hospitalização enfermagem por RSV	R\$ 846,58
Utilidade linha de base	1
Utilidade atendimento ambulatorial	0,9897*
Utilidade hospitalização	0,9641*
Utilidade admissão UTI	0,9568*
Logística	R\$ 3,90
Desperdício	R\$ 9,75

Legenda: Parâmetros ajustados pelos pareceristas destacados em vermelho, incluindo a inclusão dos seguintes parâmetros: custos logísticos e taxa de desperdício. *Os valores de utilidade correspondem aos aceitos pelo demandante durante a consulta pública, porém não foram corretamente aplicados no modelo econômico enviado. O modelo mantinha os parâmetros antigos, nos quais a desutilidade do VSR impactava por um ano inteiro, o que foi considerado inadequado, dado que o VSR é uma doença aguda.

Sobre o limiar de custo efetividade

“A empresa entende que, neste caso específico, deve-se ser adotado o LCE de R\$ 120.000,00 por QALY, visto que a condição clínica e sua gravidade contemplam os critérios de flexibilização recomendados pela diretriz de utilização de LCE como um, mas não o único, critério para a tomada de decisão em saúde.”

Pfizer Brasil Ltda

O limiar de custo-efetividade foi estabelecido no documento o uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (84), que define esse valor com base no custo de oportunidade do SUS. **Deve-se ressaltar que a tecnologia em questão não é para tratamento de VSR e sim para uso em grávidas saudáveis e com a garantia que, se incorporada, geraria um grande volume de vendas.**

No entanto, o limiar não é o único parâmetro a ser considerado na análise (84). Ele é um indicador relevante, mas deve ser avaliado em conjunto com outros fatores clínicos, econômicos e organizacionais, não sendo um critério isolado para a tomada de decisão (84).

Após a discussão realizada durante a apresentação do relatório, o Comitê de medicamentos da CONITEC decidiu que o limiar aplicável a esta tecnologia será de R\$ 40.000,00 por QALY.

Divergências na Análise de Impacto Orçamentário (AIO)

A empresa discordou da estimativa de impacto orçamentário apresentada pelos pareceristas, alegando que os custos adotados foram superestimados. Além disso, ressaltou que a cobertura vacinal estimada (62%) poderia ser ajustada para melhor refletir a realidade do SUS.

A Pfizer também apresentou um novo modelo de impacto orçamentário, considerando um preço reduzido da vacina e diferentes cenários de cobertura, demonstrando um impacto financeiro menor.

Diante disso, os pareceristas desenvolveram um novo cenário, com *market share* variando de 30% a 50% ao longo de cinco anos, conforme descrito no item 8.3 deste relatório. O impacto incremental estimado pelo demandante mostrou-se semelhante ao estimado pelos pareceristas no cenário de 46% de *market share*, valor que foi considerado em ambas as análises.

Proposta de Novo Preço e Transferência de Tecnologia

Diante das críticas ao impacto financeiro, a empresa apresentou três novas propostas de preço, sendo a última recebida em 10 de fevereiro de 2025. Essa proposta final fixou o valor de USD 33,88 por dose (equivalente a R\$ 195,00, considerando o câmbio de 1 USD/R\$ 5,70), mediante compra por importação direta, representando uma redução de 25% em relação ao preço original de R\$ 260,00 por dose. Inicialmente, essa proposta estava condicionada à aquisição de 2,5 milhões de doses no primeiro ano, um quantitativo superior ao número total de gestantes previsto para o primeiro ano de implementação da tecnologia. No entanto, durante a apresentação da consulta pública ao comitê, o demandante informou que o novo valor seria aplicável independentemente do quantitativo adquirido. Com base nesse novo cenário, foram realizadas novas análises de custo-efetividade e estimativa do impacto orçamentário, conforme apresentado na Tabela 23 e no item 8.3.

Adicionalmente, o demandante enviou documento que reforça seu compromisso com a transferência de tecnologia da vacina para o Instituto Butantan, visando a produção nacional a longo prazo.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 137ª Reunião Ordinária da Conitec, realizada no dia 14 de fevereiro de 2025, deliberaram por maioria simples recomendar a incorporação da vacina contra o vírus sincicial respiratório A e B (recombinante) para prevenção da doença do trato respiratório inferior causado pelo VSR em recém-nascidos, conforme estratégia do Programa Nacional de Imunizações.

Para esta recomendação os membros consideraram os seguintes fatores: a eficácia da vacina foi apresentada com redução do risco de infecção grave de vias aéreas inferiores de 70% e redução de atendimento médico em 51%. A classificação da certeza de evidência foi considerada baixa em ambos e rebaixada por ter sido utilizada avaliação do grupo por intenção de tratar e evidência indireta, por idade gestacional incluída no ensaio clínico ser diferente da demanda de incorporação.

Sobre a segurança, o comitê entendeu que os dados mostram tendência de parto prematuro, porém sem significância estatística, não podendo afirmar se há relação causal entre vacinação e parto prematuro. A classificação da certeza de evidência para segurança foi moderada, rebaixada por imprecisão, ou seja, por intervalo de confiança amplo (RR:1,14; 0,95 – 1,37). Em relação as questões de segurança em que restaram algumas incertezas, novos estudos apresentados apontam para o aumento de risco de parto prematuro entre 28 e 32 semanas, que não ocorreu globalmente; aumento de casos de hipertensão arterial somente na coorte americana e maior incidência de asma entre os vacinados, evento descartado. Sobre eventos adversos, o coordenador do PNI deixou claro ao comitê que haverá a farmacovigilância rigorosa da vacina, com foco na gestante, processo que irá gerar dados, que além de reportados às agências reguladoras, servirão para futuras alterações de indicações da vacina no país.

Além disso, a principal dúvida restava não em termos de eficácia, mas de efetividade, devido à janela curta de aplicação na gestante (após a imunização, 14 dias para produção de anticorpos e tempo até o parto para passagem de anticorpos ao feto). Em bula a vacina está aprovada em gestantes entre 24 a 36 semanas de IG, para gestação única e não complicada – faixa de IG solicitada pelo demandante – porém, inicialmente, o PNI para esta demanda orientou reduzir a IG para 32 a 36 semanas, especialmente por questões relativas à segurança – risco de parto prematuro. Sobre a decisão de limitar ou não a idade gestacional ficou acordado que a definição da IG se daria a partir das reuniões técnicas do CTAI, em consonância com as diretrizes da OMS.

Em relação aos estudos econômicos, a empresa apresentou proposta de redução de preço da vacina, que passou de 260 reais para 195 reais por dose – foram calculados os novos valores de RCEI, de R\$180.300,50/QALY para R\$148.030,45/QALY e de impacto orçamentário da ordem de 300 milhões por ano a depender do percentual de cobertura vacinal das gestantes.

Apesar de ainda serem valores elevados, o comitê considerou a incorporação conjunta das duas tecnologias, o anticorpo niservimabe para prematuros de todas as idades gestacionais e a vacina para aqueles bebês a termo estarem protegidos nos primeiros seis meses de vida, estratégia elegida pelo Ministério da Saúde para o enfrentamento do VSR nas populações e faixas etárias de maior risco de internação e óbito. Portanto, se considerou a relevância de ambas as tecnologias para a política de saúde e o interesse do PNI em fornecer a vacina.

Assim foi assinado o Registro de Deliberação Nº 972/2025.

16. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 14, DE 24 DE FEVEREIRO DE 2025

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a vacina VSR A e B (recombinante) em gestantes para prevenção da doença do trato respiratório inferior causado pelo VSR em recém-nascidos, conforme estratégia do Programa Nacional de Imunizações. Ref.:25000.097942/2024-17.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a vacina VSR A e B (recombinante) em gestantes para prevenção da doença do trato respiratório inferior causado pelo VSR em recém-nascidos, conforme estratégia do Programa Nacional de Imunizações.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

17. REFERÊNCIAS

1. Verwey C, Madhi SA. Review and Update of Active and Passive Immunization Against Respiratory Syncytial Virus. *BioDrugs*. 2023 May 25;37(3):295–309.
2. Ávila Kfourir R, dos Santos Rodrigues Sadeck L, Ávila Moura A, Chassot Bresolin A, Lopes Miralha A, Moraes Pimentel A, et al. Diretrizes para o manejo da infecção causada pelo vírus sincicial respiratório (VSR) [Internet]. 2017 [cited 2024 Sep 25]. Available from: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Diretrizes_manejo_infeccao_causada_VSR2017.pdf
3. Langley JM, Bianco V, Domachowske JB, Madhi SA, Stoszek SK, Zaman K, et al. Incidence of Respiratory Syncytial Virus Lower Respiratory Tract Infections During the First 2 Years of Life: A Prospective Study Across Diverse Global Settings. *J Infect Dis*. 2022 Aug 26;226(3):374–85.
4. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *The Lancet*. 2022 May;399(10340):2047–64.
5. 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.
6. BRASIL; Ministério de Saúde; Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Informe: Vigilância das Síndromes Gripais - Semana epidemiológica 52. Vol. 52, Informe de Vigilância das Síndromes Gripais: Influenza, covid-19 e outros vírus respiratórios de importância em saúde pública - Semana Epidemiológica. 2023 Jan.
7. Suryadevara M, Domachowske JB. Epidemiology and Seasonality of Childhood Respiratory Syncytial Virus Infections in the Tropics. *Viruses*. 2021 Apr 16;13(4):696.
8. BRASIL; Ministério da Saúde; Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Protocolo de Uso: Palivizumabe para prevenção da Infecção pelo Vírus Sincicial Respiratório. Relatório de Recomendação. 2018 Sep;
9. Verwey C, Nunes MC, Dangor Z, Madhi SA. Pulmonary function sequelae after respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in children: A systematic review. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Jul 4;55(7):1567–83.
10. Makrinioti H, Hasegawa K, Lakoumentas J, Xepapadaki P, Tsolia M, Castro-Rodriguez JA, et al. The role of respiratory syncytial virus- and rhinovirus-induced bronchiolitis in recurrent wheeze and

asthma—A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2022 Mar 10;33(3).

11. Jiang MY, Duan YP, Tong XL, Huang QR, Jia MM, Yang WZ, et al. Clinical manifestations of respiratory syncytial virus infection and the risk of wheezing and recurrent wheezing illness: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*. 2023 Nov 2;19(11):1030–40.
12. Rosas-Salazar C, Chirkova T, Gebretsadik T, Chappell JD, Peebles RS, Dupont WD, et al. Respiratory syncytial virus infection during infancy and asthma during childhood in the USA (INSPIRE): a population-based, prospective birth cohort study. *The Lancet*. 2023 May;401(10389):1669–80.
13. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simões EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *New England Journal of Medicine*. 2020 Jul 30;383(5):426–39.
14. Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, et al. RSV Prefusion F Protein–Based Maternal Vaccine — Preterm Birth and Other Outcomes. *New England Journal of Medicine*. 2024 Mar 14;390(11):1009–21.
15. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 20;388(16):1451–64.
16. Cinicola B, Conti MG, Terrin G, Sgrulletti M, Elfeky R, Carsetti R, et al. The Protective Role of Maternal Immunization in Early Life. *Front Pediatr*. 2021 Apr 28;9.
17. Simister N. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 2003 Jul 28;21(24):3365–9.
18. Omer SB. Maternal Immunization. *New England Journal of Medicine*. 2017 Mar 30;376(13):1256–67.
19. BRASIL; Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Medicamentos: Abrysvo [Internet]. 2024 [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/3648700?nomeProduto=abrysvo>
20. BRASIL; Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde (BPS) [Internet]. [cited 2025 Feb 23]. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/acesso-a-informacao/banco-de-precos>
21. BRASIL; Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista de preços de medicamentos - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 27]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
22. USA; U.S. Food & Drug Administration (FDA). FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>

23. European Union; European Medicines Agency (EMA). Abrysvo [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo>
24. Willemsen JE, Borghans JAM, Bont LJ, Drylewicz J. Disagreement FDA and EMA on RSV Maternal Vaccination: Possible Consequence for Global Mortality. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2024 Jan 11;43(1):e1–2.
25. ReSViNET Foundation (RSV). Resvinet Conference 2023 Day 2 [Internet]. Youtube; 2023 [cited 2024 Sep 25]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=P45AbqFeYBY&t=28346s>
26. Simões EAF, Pahud BA, Madhi SA, Kampmann B, Shittu E, Radley D, et al. Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Trial. *Obstetrics & Gynecology* [Internet]. 2025 Feb;145(2):157–67. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/AOG.0000000000005816>
27. Madhi SA, Kampmann B, Simões EAF, Zachariah P, Pahud BA, Radley D, et al. Preterm Birth Frequency and Associated Outcomes From the MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy) Maternal Trial of the Bivalent Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine. *Obstetrics and gynecology*. 2025 Feb 1;145(2):147–56.
28. Son M, Riley LE, Staniczenko AP, Cron J, Yen S, Thomas C, et al. Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2024 Jul 8;7(7):e2419268.
29. 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;l4898.
30. Microsoft 365 MSO. Microsoft® Excel® . Versão 2408 Build 16.0.17928.20114 64 bits.
31. BRASIL; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábuas Completas de Mortalidade.
32. BRASIL; Ministério da Saúde - DATASUS. Produção Hospitalar (SIH/SUS) [Internet]. [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/producao-hospitalar-sih-sus/>
33. Instituto Nacional de Cardiologia; Núcleo de Bioestatística e bioinformática. Extrapolação de curva de sobrevida [Internet]. [cited 2024 Sep 27]. Available from: nbb.inc.info/Surv
34. Ankit Rohatgi. WebPlotDigitizer [Internet]. 2024 [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://automeris.io/WebPlotDigitizer/>
35. BRASIL; Ministério da Saúde. Calendário Nacional de Vacinação - Criança. [cited 2024 Sep 25]; Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/vacinacao/calendario>
36. Garcia MM, Guerra Júnior AA, Acúrcio F de A. Avaliação econômica dos Programas Rede Farmácia de Minas do SUS versus Farmácia Popular do Brasil. *Cien Saude Colet*. 2017 Jan;22(1):221–33.

37. BRASIL; Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da Contabilidade Internacional: Brasil 2010-2014. 1st ed. 2018. 1–121 p.
38. Stephan AMS, Costa JSD da, Stephan LS, Secco AFB. Prevalência de sintomas de asma em lactentes, pré-escolares e escolares em área coberta pelo Programa Saúde da Família, Pelotas, RS, Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2010 Jun;19(2).
39. BRASIL; Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População do Brasil e Unidades da Federação: 2000-2070 [Internet]. [cited 2024 Sep 27]. Available from: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>
40. BRASIL; Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [cited 2024 Sep 27]. Available from: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
41. Roy Lilla. Deriving health utility weights for infants with respiratory syncytial virus (RSV). [Vancouver]: THE UNIVERSITY OF BRITISH COLUMBIA; 2013.
42. Wrotek A, Wrotek O, Jackowska T. The Impact of RSV Hospitalization on Children's Quality of Life. *Diseases*. 2023 Aug 30;11(3):111.
43. Lamsal R, Yeh EA, Pullenayegum E, Ungar WJ. A Systematic Review of Methods and Practice for Integrating Maternal, Fetal, and Child Health Outcomes, and Family Spillover Effects into Cost-Utility Analyses. *Pharmacoeconomics*. 2024 Aug 31;42(8):843–63.
44. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes*. 2021 Dec 10;19(1):162.
45. Molina M, Humphries B, Guertin J, Feeny D, Tarride J. Health Utilities Index Mark 3 scores for children and youth: Population norms for Canada based on cycles 5 (2016 and 2017) and 6 (2018 and 2019) of the Canadian Health Measures Survey. *Health Rep*. 2023 Feb 15;34(2):29–39.
46. Allik M, Ramos D, Agranonik M, Pereira E, Júnior P, Ichihara MY, et al. Developing a small-area deprivation measure for Brazil: Technical report.
47. BRASIL; Ministério da Saúde - DATASUS. Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC) [Internet]. [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://opendatasus.saude.gov.br/dataset/sistema-de-informacao-sobre-nascidos-vivos-sinasc>
48. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente; Departamento do Programa Nacional de Imunizações; Coordenação-Geral de Incorporação Científica e Imunização. Nota Técnica nº 88/2024-CGICI/DPNI/SVSA/MS. 2024.
49. BRASIL; Ministério da Saúde. Saiba quais vacinas devem ser administradas durante a gestação [Internet]. 2022 [cited 2024 Sep 25]. Available from: <https://www.gov.br/pt-br/noticias/saude-e-vigilancia-sanitaria/2022/11/saiba-quais-vacinas-devem-ser-administradas-durante-a-gestacao>

50. BRASIL; Ministério da Saúde - DATASUS. Imunizações - desde 1994 [Internet]. [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/acesso-a-informacao/imunizacoes-desde-1994/>
51. Haute Autorité de Santé (HAS). Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes. Recommander des stratégies de santé publique. [Internet]. France; 2024 Jun [cited 2024 Sep 25]. Available from: www.has-sante.fr
52. UK Health Security Agency; Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Chapter 27a: Respiratory syncytial virus . 2024.
53. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory Syncytial Virus Infection - Immunizations to Protect Infants [Internet]. 2024 [cited 2024 Oct 7]. Available from: https://www.cdc.gov/rsv/vaccines/protect-infants.html?ACSTrackingID=USCDC_2067-DM136664&ACSTrackingLabel=RSV%20Immunizations%20%E2%80%93%202024&deliveryName=USCDC_2067-DM136664
54. ARGENTINA; Ministerio de Salud. Avanza en el país la vacunación contra la gripe y el Virus Sincicial Respiratorio para prevenir enfermedades respiratorias graves | Argentina.gob.ar [Internet]. [cited 2025 Feb 20]. Available from: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/avanza-en-el-pais-la-vacunacion-contra-la-gripe-y-el-virus-sincicial-respiratorio-para>
55. World Health Organization. Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization 23-26 september 2024. 2024.
56. National Library of Medicine (NIH). Clinical Trials [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/>
57. Clarivate Analytics C. “Drug Report.” [cited 2024 Jun 4]; Available from: <https://www.cortellis.com/intelligence/report/ci/nextgendrugall/61965>
58. European Union; European Medicines Agency (EMA). Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
59. USA; U.S. Food & Drug Administration (FDA). Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: www.fda.gov
60. BRASIL; Ministério da Saúde; Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Página Inicial da Anvisa [Internet]. [cited 2024 Jun 4]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/>. 2. Página Inicial da
61. USA; U.S. Food & Drug Administration (FDA). Abrysvo [Internet]. [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/abrysvo>
62. Organização Pan-Americana da Saúde. PAHO Technical Advisory Group (TAG) on Immunization provides regional recommendations on vaccines against dengue, respiratory syncytial virus, and issues statement on ongoing use of COVID-19 vaccines [Internet]. [cited 2025 Feb 20]. Available from: <https://www.paho.org/pt/node/94192>

63. Akl E, Mustafa R, Santesso N, Wiercioch W. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. [Internet]. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. The GRADE Working Group; 2013 [cited 2024 Sep 25]. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
64. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011 Apr;64(4):401–6.
65. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. J Clin Epidemiol [Internet]. 2011 Dec [cited 2025 Feb 20];64(12):1303–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21802903/>
66. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, Helfand M, et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. J Clin Epidemiol. 2011 Dec;64(12):1303–10.
67. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Ciência e Tecnologia. DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014.
68. Vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação. [cited 2025 Feb 23]; Available from: <http://conitec.gov.br/>
69. Braga A, Tura B, Alberto C, Magliano S, Senna K, Macedo LS, et al. Elaboração do relatório NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE-INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC). [cited 2025 Feb 23]; Available from: <http://conitec.gov.br/>
70. Braga A, Rangel B, Bianca T, Leite R, Monteiro B, Carlos B, et al. Elaboração do relatório NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE-INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA (NATS/INC).
71. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de ciência tecnologia inovação e insumos estratégicos em saúde; Departamento de gestão e incorporação de tecnologias e inovação em saúde. Relatório de recomendação nº 490/2019: Vacina meningocócica ACWY (conjugada) e vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) para pacientes com Hemoglobínúria Paroxística Noturna (HPN) que utilizem eculizumabe [Internet]. 2019 [cited 2025 Feb 23]. Available from: <http://conitec.gov.br/>
72. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de ciência tecnologia inovação e insumos estratégicos em saúde; Departamento de gestão e incorporação de tecnologias e inovação em saúde. Relatório de recomendação nº 46 / 2013 : Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis (acelular)-dTpa-para vacinação de gestantes. 2013.
73. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de ciência tecnologia inovação e insumos estratégicos em saúde; Departamento de gestão e incorporação de tecnologias e inovação em saúde. Relatório de recomendação nº 33 / 2012: Vacina contra influenza para portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica [Internet]. 2012 [cited 2025 Feb 23]. Available from: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

74. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de ciência tecnologia inovação e insumos estratégicos em saúde; Departamento de gestão e incorporação de tecnologias e inovação em saúde. Relatório de recomendação: Vacina Tetraviral (Sarampo, Caxumba, Rubéola e Varicela) . 2013.
75. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de ciência tecnologia inovação e insumos estratégicos em saúde; Departamento de gestão e incorporação de tecnologias e inovação em saúde. Relatório de recomendação: Vacina de Hepatite A [Internet]. 2013 [cited 2025 Feb 23]. Available from: www.saude.gov.br/sctie
76. Resch S, Chan HTH, Menzies N, Portnoy A, Clarke-Deelder E. How to Cost Immunization Programs: A practical guide on primary data collection and analysis. Cambridge; 2020.
77. World Health Organization; Department of Immunization V and B. Monitoring vaccine wastage at county level: Guidelines for programme managers. Geneva; 2005.
78. Levin A, Boonstoppel L, Brenzel L, Griffiths U, Hutubessy R, Jit M, et al. WHO-led consensus statement on vaccine delivery costing: process, methods, and findings. BMC Med. 2022 Dec 8;20(1):88.
79. World Health Organization; Department of Vaccines and Biologicals. Guidelines for estimating costs of introducing new vaccines into the national immunization system [Internet]. Geneva; 2002. Available from: www.who.int/vaccines-documents/
80. World Health Organization. Standard terminology and principles for vaccine delivery costs. 2022.
81. Levin A, Yeung KHT, Hutubessy R. Systematic review of cost projections of new vaccine introduction. Vaccine. 2024 Feb;42(5):1042–50.
82. Vaughan K, Ozaltin A, Mallow M, Moi F, Wilkason C, Stone J, et al. The costs of delivering vaccines in low- and middle-income countries: Findings from a systematic review. Vaccine X. 2019 Aug;2:100034.
83. Sartori AMC, de Soárez PC, Fernandes EG, Gryninger LCF, Viscondi JYK, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. Vaccine. 2016 Mar 18;34(13):1531–9.
84. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Ciência e Tecnologia. O USO DE LIMITES DE CUSTO-EFETIVIDADE NAS DECISÕES EM SAÚDE: RECOMENDAÇÕES DA COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. [cited 2025 Feb 20]; Available from: http://conitec.gov.br/images/biblioteca_virtual/20211202_relatorio_oficina_limiares.pdf
85. BRASIL; Ministério da Saúde - DATASUS. Produção Ambulatorial (SIA/SUS) [Internet]. [cited 2024 Sep 26]. Available from: <https://datasus.saude.gov.br/aceso-a-informacao/producao-ambulatorial-sia-sus/>

86. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretária de Vigilância em Saúde (SVS); DATASUS. Vigilância da Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG).
87. Caserta MT, O’Leary ST, Munoz FM, Ralston SL, O’Leary ST, Campbell JD, et al. Palivizumab Prophylaxis in Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics*. 2023 Jul 1;152(1).
88. Silva MCN, Sampaio MRFB. RESOLUÇÃO COFEN Nº 527/2016 [Internet]. Brasília; Nov 3, 2016. Available from: <https://www.cofen.gov.br/resolucao-cofen-no-05272016/>
89. Alves ER. RESOLUÇÃO CFM Nº 2.271/2020. Brasília: Conselho Federal de Medicina - CFM; Feb 14, 2020.
90. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência Tecnologia Inovação e Complexo da Saúde - SECTICS; Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS. Peptídeos Natriuréticos tipo B (BNP e NT-ProBNP) para pacientes de 18 a 44 anos com insuficiência cardíaca. Relatório de Recomendação [Internet]. 2023 Mar [cited 2024 Sep 25];805. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2023/20230511_relatorio_805_peptideos_natriureticos_tipo_b_insuficiencia_cardiaca.pdf
91. Gomes R, Ribeiro I, Melo M, Cerqueira P, Guedes I, Ribeiro T, et al. Via aérea difícil e sequência rápida de intubação traqueal: desafios para o pediatra. *Rev Med Minas Gerais*. 2022;32(11):S39–48.
92. BRASIL; Ministério da Saúde. Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES) [Internet]. [cited 2024 Sep 12]. Available from: <https://cnes.datasus.gov.br/>
93. Albert Einstein Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa. Unidade 4 – Hospital Municipal Vila Santa Catarina [Internet]. [cited 2024 Sep 25]. Available from: <https://ensino.einstein.br/unidades/hospital-vila-santa-catarina>
94. Prefeitura de São Paulo. Cidade de São Paulo. 2015. Prefeitura entrega hospital na zona sul.
95. Prefeitura de São Paulo. Com inauguração do Centro Oncológico Bruno Covas, prefeitura avança em tratamentos de alta complexidade e inclui robótica na rede de saúde pública. Cidade de São Paulo [Internet]. 2022 May 16 [cited 2024 Sep 25]; Available from: <https://capital.sp.gov.br/web/saude/w/noticias/329035>
96. BRASIL; Ministério da Saúde; Secretaria de Atenção à Saúde; Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção Humanizada ao Abortamento: norma técnica. 2005;1–33.

APÊNDICE 1 – Estratégia de Busca dos Pareceristas

Quadro 11 - Estratégia de busca

Data	Base de dados	Estratégia	Resultado
20/05/2024	Medline via Pubmed	(Respiratory Syncytial Virus Vaccines [MeSH Terms] OR Respiratory Syncytial Virus Vaccines [Title/Abstract] OR RSV Vaccines [Title/Abstract] OR "Vaccines, RSV" [Title/Abstract] OR RSV Vaccine [Title/Abstract] OR "Vaccine, RSV" [Title/Abstract] OR Respiratory Syncytial Virus Vaccine [Title/Abstract]) AND (Pregnant Women [MeSH Terms] OR Pregnant Women [Title/Abstract] OR Pregnant Woman [Title/Abstract] OR "Woman, Pregnant" [Title/Abstract] OR "Women, Pregnant" [Title/Abstract] OR "Infant, Newborn" [MeSH Terms] OR "Infant, Newborn" [Title/Abstract] OR "Infants, Newborn" [Title/Abstract] OR Newborn Infant [Title/Abstract] OR Newborn Infants [Title/Abstract] OR Newborns [Title/Abstract] OR Newborn [Title/Abstract] OR Neonate [Title/Abstract] OR Neonates [Title/Abstract] OR Infant [MeSH Terms] OR Infant [Title/Abstract])	340*
20/05/2024	EMBASE	('pregnant woman'/exp OR 'pregnant woman' OR 'pregnant women' OR 'infant'/exp OR 'infant' OR 'newborn'/exp OR 'child, newborn' OR 'full term infant' OR 'human neonate' OR 'human newborn' OR 'infant, newborn' OR 'neonatal animal' OR 'neonate' OR 'neonatus' OR 'newborn' OR 'newborn baby' OR 'newborn child' OR 'newborn infant' OR 'newly born baby' OR 'newly born child' OR 'newly born infant') AND ('respiratory syncytial virus vaccine'/exp OR 'human respiratorial syncytial virus vaccine' OR 'human respiratory syncytial pneumovirus vaccine' OR 'human respiratory syncytial virus vaccine' OR 'human respiratory syncytial virus vaccines' OR 'human rsv vaccine' OR 'respiratorial syncytial virus vaccine' OR 'respiratory syncytial pneumovirus vaccine' OR 'respiratory syncytial virus vaccine' OR 'respiratory syncytial virus vaccines' OR 'rsv vaccine' OR 'vaccine, human respiratory syncytial virus' OR 'vaccine, respiratory syncytial virus') AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	200
20/05/2024	Cochrane library	Respiratory Syncytial Virus Vaccines	Cochrane reviews: 1
13/06/2024	LILACS e BRISA via Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde	(vírus sincicial respiratório humano OR vírus sinciciais respiratórios OR infecções por vírus respiratório sincicial OR vacinas contra vírus sincicial respiratório) AND (gestantes OR recém-nascido OR doenças do recém-nascido OR lactente) AND (db:("LILACS" OR "BRISA"))	15
Total			556

Legenda: * Utilizado o filtro de tempo: Publicações realizadas nos últimos 10 anos.

APÊNDICE 2 - Fluxograma Prisma - Pareceristas

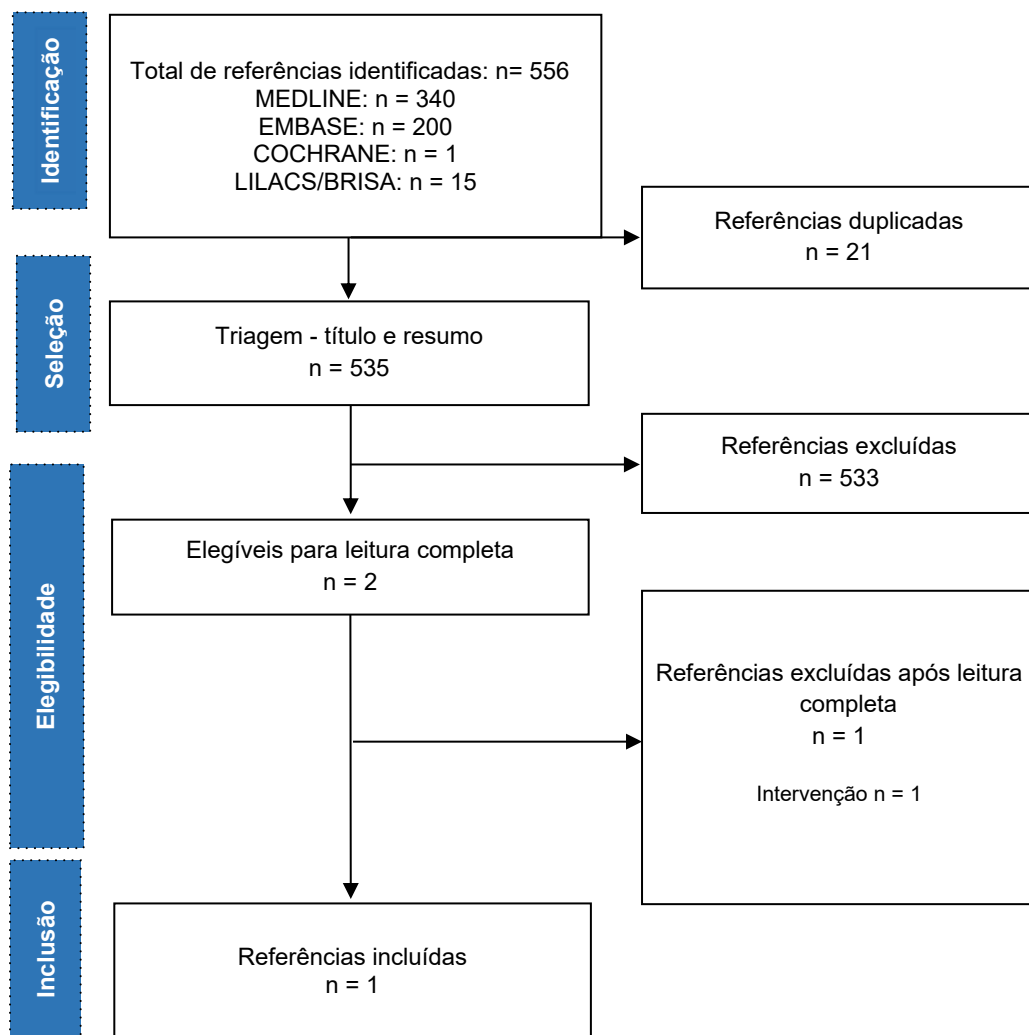


Figura 23 - Fluxograma Prisma

Legenda: Excluído um único estudo na fase de leitura de texto completo², pois incluía como intervenção diferentes vacinas.

² Phijffer EWEM, de Bruin O, Ahmadizar F, Bont LJ, Van der Maas NAT, Sturkenboom MCJM, Wildenbeest JG, Bloemenkamp KWM. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews 2024, Issue 5. Art. No.: CD015134. DOI: 10.1002/14651858.CD015134.pub2.

APÊNDICE 3 - Evidência Clínica enviada pelo demandante

O demandante com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança da vacina VSR A e B recombinante na prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em bebês por imunização ativa da gestante elaborou a seguinte pergunta de pesquisa: “Qual a eficácia e a segurança da vacina VSR A e B (recombinante) na prevenção da doença do trato respiratório inferior e da doença grave do trato respiratório inferior causada pelo VSR em bebês imunizados passivamente pela vacinação ativa da mãe em comparação aos bebês não imunizados passivamente pela vacinação ativa da mãe?”.

A pergunta estruturada PICOS do demandante está disponível no Quadro 12. Como pode ser observado, o demandante restringiu em sua pergunta de pesquisa revisões sistemáticas com ou sem metanálises e estudos observacionais (para avaliação de desfechos de segurança), bem como não limitou a busca para ensaios clínicos randomizados de fase 3, sendo necessária a elaboração de nova pergunta de pesquisa pelos pareceristas.

Quadro 12 - Pergunta de pesquisa estruturada pelo demandante

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

A busca do demandante foi realizada em março de 2024 nas seguintes bases de dados: Pubmed via MEDLINE, EMBASE e Cochrane Library. A estratégia de busca do demandante (Quadro 13) retornou um número de estudos inferior a realizada pelos pareceristas. Conforme observado, o demandante não incluiu em sua busca palavras-chaves como os termos (MESH ou equivalentes): "Infant, Newborn" ou "infant", grupo considerado de interesse para a elaboração deste parecer.

Quadro 13 - Estratégia de busca utilizada pelo demandante

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE (via Pubmed)	#1 "Respiratory Syncytial Virus Vaccines"[MH] OR "Respiratory Syncytial Virus Vaccines"[TIAB] OR "VSR Vaccines"[TIAB] OR "VSR Vaccine"[TIAB] OR "Respiratory Syncytial Virus Vaccine"[TIAB] OR "Pf 06928316"[TIAB] OR Abrysvo[TIAB] OR PF06928316[TIAB] OR "Pf 6928316" OR "Pf6928316"[TIAB] OR "Bivalent Respiratory syncytial virus prefusion F protein– based vaccine"[TIAB] OR "Bivalent VSR vaccine"[TIAB] OR "VSRpreF"[TIAB] OR "VSRpref vaccine"[TIAB] #2 "Respiratory Syncytial Virus Infections"[MH] OR "Respiratory Syncytial Virus Infections"[TIAB] OR "VSR Infection"[TIAB] OR "VSR Infections"[TIAB] OR "Respiratory Syncytial Virus Infection"[TIAB] OR VSR[TIAB] OR "Respiratory Syncytial Virus, Human"[MH] OR HVSR[TIAB] OR "Human respiratory syncytial virus"[TIAB] OR "HVSr Human respiratory syncytial virus"[TIAB] #3 "Pregnant Women"[MH] OR Pregnant[TIAB] #4 #1 AND #2 AND #3	96
Embase (via Elsevier)	#1 ('respiratory syncytial virus vaccine'/exp OR 'human respiratorial syncytial virus vaccine':ab,ti OR 'human respiratory syncytial pneumovirus vaccine':ab,ti OR 'human VSR vaccine':ab,ti OR 'respiratorial syncytial virus vaccine':ab,ti OR 'respiratory syncytial pneumovirus vaccine':ab,ti OR 'VSR vaccine':ab,ti OR 'vaccine, human respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'vaccine, respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'respiratory syncytial virus vaccine':ab,ti OR 'Pf 06928316':ab,ti OR 'Abrysvo':ab,ti OR 'Pf06928316':ab,ti OR 'Pf6928316':ab,ti OR 'Pf6928316':ab,ti OR 'Bivalent Respiratory syncytial virus prefusion F protein– based vaccine':ab,ti OR 'Bivalent VSR vaccine':ab,ti OR 'VSRpreF':ab,ti OR 'VSRpref vaccine':ab,ti) #2 ('respiratory syncytial virus infection'/exp OR 'Human respiratory syncytial virus'/exp OR 'human respiratory syncytial virus infection':ab,ti OR 'infection by respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'infection by VSR':ab,ti OR 'infection caused by respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'infection due to respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'respiratory syncytial viral infection':ab,ti OR 'VSR':ab,ti OR 'respiratory syncytial viral infections':ab,ti OR 'VSR infection':ab,ti OR 'VSR infections':ab,ti OR 'respiratory syncytial viral infection':ab,ti OR 'respiratory syncytial virus':ab,ti OR 'respirosyncytial virus':ab,ti OR 'syncytial respiratory virus':ab,ti OR 'Syncytial virus':ab,ti OR 'virus, respiratory syncytial':ab,ti) #3 ('pregnant women'/exp OR 'pregnant':ab,ti) #4 [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) #5 #1 AND #2 AND #3	37
Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Vaccines] explode all trees #2 Pregnant #3 #1 AND #2	11
Total		144

A seleção realizada em duas etapas, conforme Figura 24, identificou um único estudo (Kampmann et al., 2023 (15)). Apesar de divergências em relação a busca e tipos de estudos, o artigo incluído ao final pelo demandante, foi o mesmo identificado pelos pareceristas.

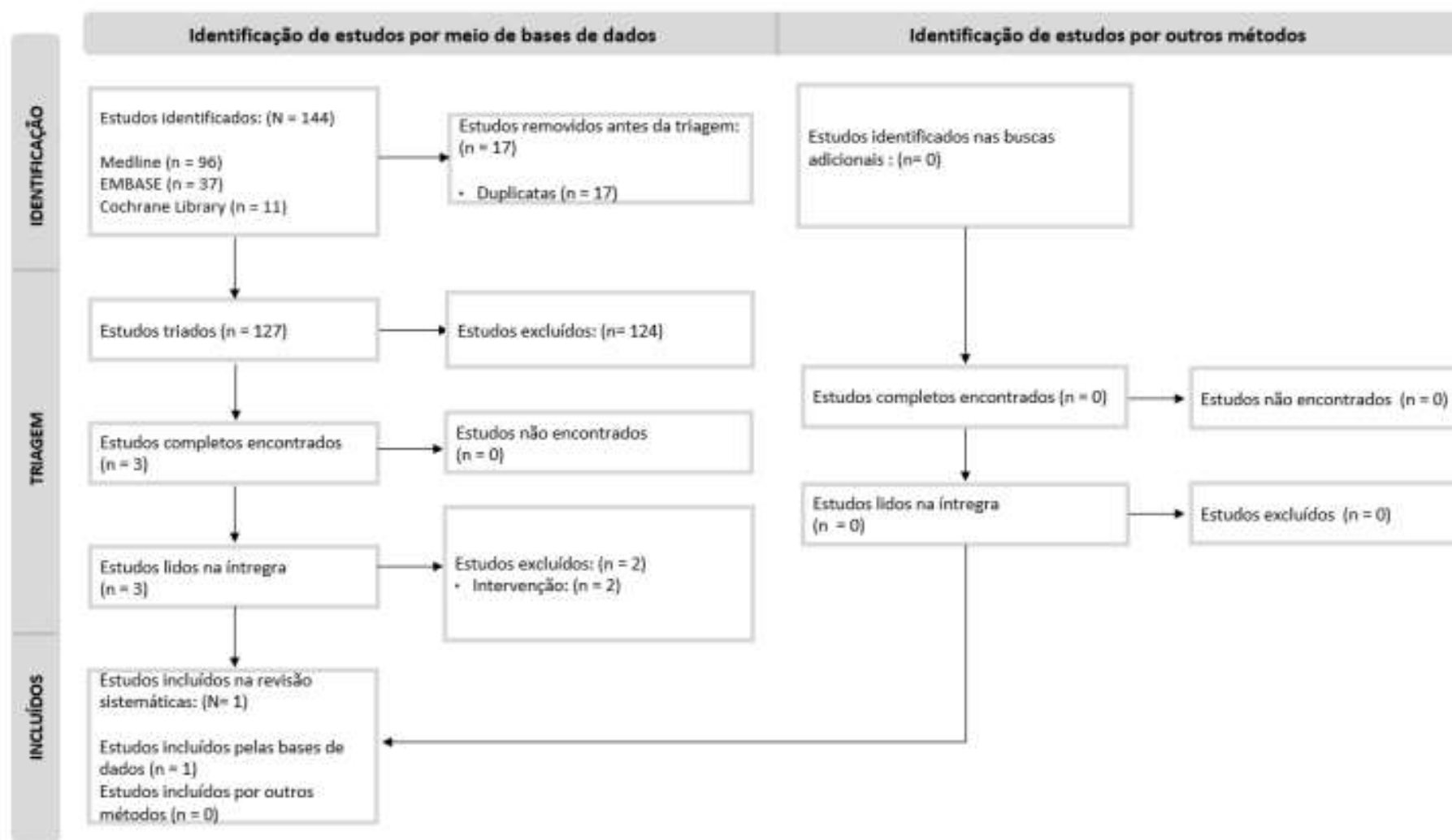


Figura 24 - Fluxograma de seleção dos estudos do demandante

O estudo (15) foi considerado pelo demandante com baixo risco de viés global para todos os desfechos avaliados (Figura 25). Entretanto, a avaliação do demandante foi divergente da realizada pelos pareceristas, que considerou o risco de viés do estudo para os desfechos de eficácia como algumas preocupações e para o desfecho de segurança como baixo risco de viés.

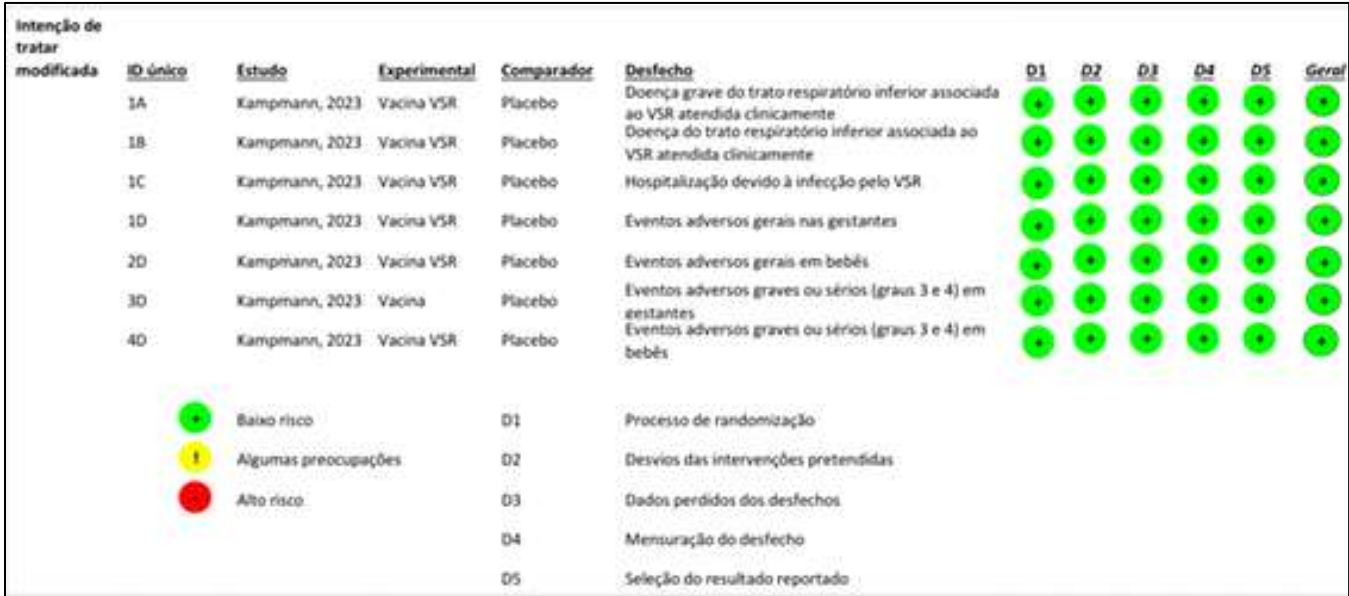


Figura 25 - Avaliação do risco de viés realizada pelo demandante

A certeza da evidência para os desfechos: prevenção da doença grave do trato respiratório inferior atendida clinicamente (seguimento 90 dias), eficácia da vacina para hospitalização dos bebês devido a infecção pelo VSR (seguimento 90 dias), eficácia da vacina para doença do trato respiratório inferior nos bebês associada ao VSR atendida clinicamente (seguimento 90 dias), eventos adversos gerais em gestantes, eventos adversos gerais em bebês, eventos adversos graves ou sérios em gestantes, eventos adversos graves ou sérios nos bebês foi considerada moderada a alta (Quadro 14) pelo demandante, o que também apresentou divergência em relação a avaliação realizada pelos pareceristas, que considerou a certeza da evidencia baixa ou moderada para os desfechos avaliados.

Quadro 14 - Qualidade da evidência realizada pelo demandante

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

Em relação aos eventos adversos, apesar do demandante destacar que as análises comparativas entre o grupo da vacina e o grupo do placebo não apresentaram diferença estatisticamente significativa, cabe destacar que para o evento adverso de interesse (parto prematuro), o tamanho amostral foi inferior ao calculado pelos pareceristas como necessário para identificar diferença estatisticamente significativa.

APÊNDICE 4 - Avaliação econômica enviada pelo demandante

O demandante apresentou uma avaliação econômica de custo-utilidade, com o objetivo de se estimar a razão de custo efetividade incremental (RCEI) do uso da vacina VSR A e B (recombinante) em gestantes saudáveis comparado a não vacinação de tais gestantes, na perspectiva do SUS. Para esta avaliação foi elaborado um modelo de árvore (Figura 26) de decisão com Excel®, com horizonte temporal de um ano, considerando os custos médicos diretos da vacinação e do tratamento da infecção de vias aéreas inferiores em crianças de até um ano e a efetividade medida em anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality-adjusted life years* - QALY). Os desfechos considerados foram doença grave do trato respiratório inferior associada ao VSR e doença do trato respiratório inferior associada ao VSR.

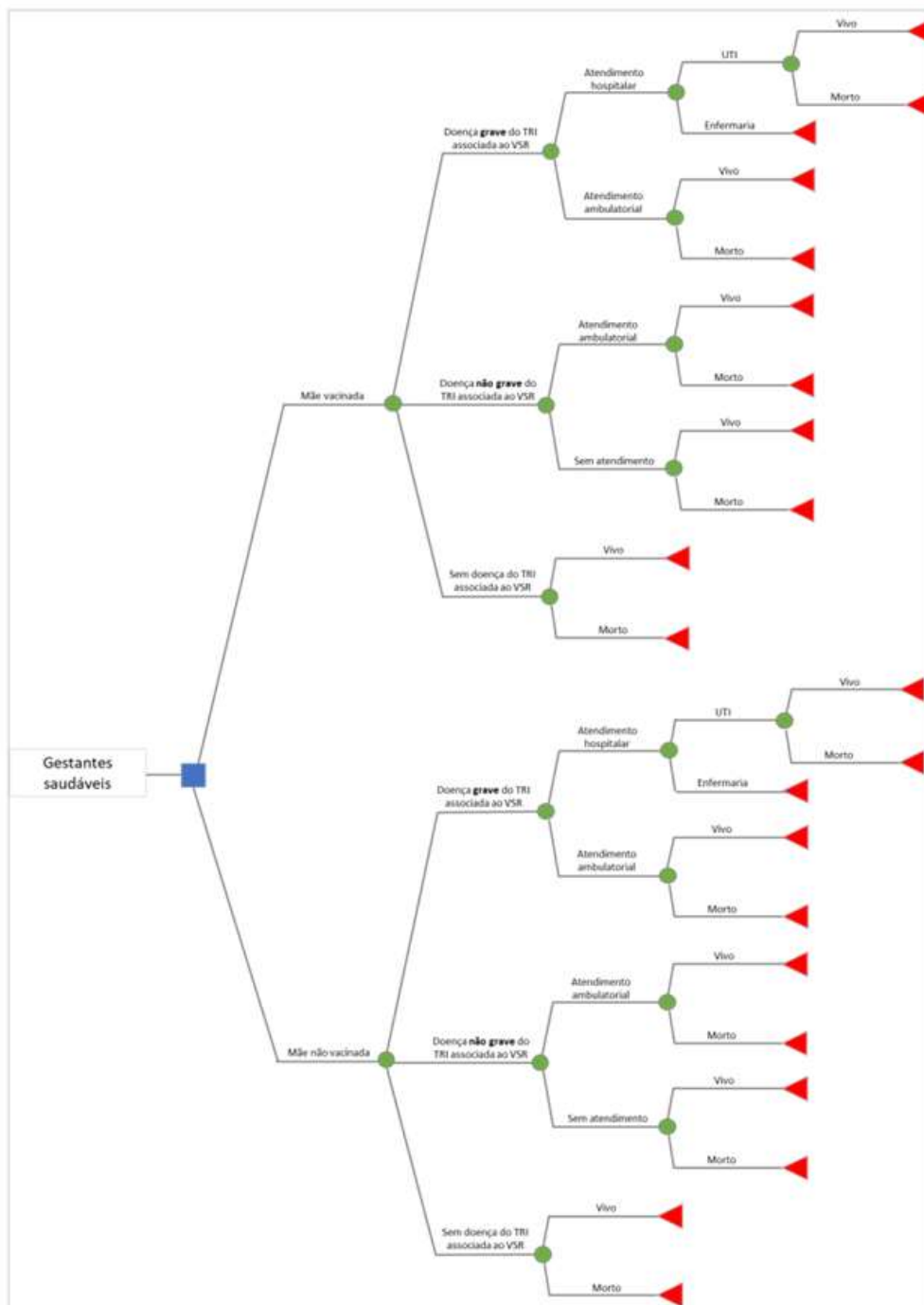


Figura 26 - Modelo de árvore de decisão elaborado pelo demandante

Nesse sentido, o demandante optou por não incluir em sua avaliação a sibilância recorrentes ou a asma, uma possível sequela da infecção associada ao VSR. Apesar do demandante mencionar que esta relação seja possível, embasado na literatura, o relatório descreve que a evolução do quadro de sibilância é variável, com períodos sintomáticos, e que parte dos pacientes que cursam com episódios recorrentes, podem apresentar maior risco de desenvolver asma no futuro, além disso, o demandante destaca que o mecanismo fisiopatológico exato entre a asma e a infecção associada ao VSR não está completamente elucidado, justificando assim a opção de não incluir a asma em seu modelo, pois considerou que poderia aumentar as incertezas da avaliação.

Os pareceristas não concordam com esta abordagem, já que as evidências apontam para uma relação entre a infecção de vias aéreas inferiores associada ao vírus sincicial nos primeiros meses de vida e a sibilância recorrente e asma (9–12). Sendo por este motivo, elaborado pelos pareceristas um modelo de árvore de decisão acoplado a um modelo de Markov, com horizonte temporal *life-time*. Durante a consulta pública, os pareceristas identificaram a publicação de Simões e colaboradores (26), que não evidenciou diferença no risco de asma ou sibilância no estudo, sendo assim adotado pelos pareceristas, conforme solicitado pelo demandante, o modelo elaborado pelo demandante, que desconsidera a asma com o horizonte temporal de um ano.

No modelo do demandante foi incluído a probabilidades de ocorrer: doença grave das vias aéreas inferiores associada ao VSR (em 180 dias), doença das vias aéreas inferiores associada ao VSR atendidos clinicamente (em 180 dias) e de não ter doença das vias aéreas inferiores associada ao VSR. Os lactentes com doença grave das vias aéreas inferiores associada ao VSR poderiam ser atendidos em unidade de terapia intensiva, enfermaria ou ambulatorial. Já aqueles com doença das vias aéreas inferiores associada ao VSR atendidos clinicamente receberiam atendimento ambulatorial ou não receberiam atendimento. Em todos os ramos da árvore de decisão, os lactentes poderiam sobreviver ou morrer como nó terminal.

Os pareceristas consideraram que todos os pacientes com infecção grave de vias aéreas inferiores associada ao VSR receberiam atendimento médico, na enfermaria ou na unidade de terapia intensiva, não sendo possível acompanhamento ambulatorial destes pacientes. Já os pacientes com doença não grave realizariam acompanhamento ambulatorial, sendo esta premissa adotada pelos pareceristas no modelo do demandante após a consulta pública.

As probabilidades relacionadas a doença das vias aéreas inferiores associada ao VSR foram extraídas do estudo de Kampmann et al., 2023 (15) e foram ajustadas para 365 dias. Os pareceristas também usaram as probabilidades de apresentar doença grave das vias aéreas inferiores associada ao VSR da publicação de Kampmann, 2023 (15), sendo elaborada uma nova curva com os dados extraídos do estudo, que foram extrapolados para 365 dias. Durante a consulta pública, com a publicação de Simões e colaboradores (26), foi possível identificar uma redução importante da eficácia da vacina entre 180 dias e 360 dias, o que demonstra que o modelo adotado neste parecer, favorece a tecnologia.

A probabilidade dos pacientes com doença grave das vias aéreas inferiores associada ao VSR serem atendidos em unidade de terapia intensiva, enfermaria ou ambulatório foi obtida, de acordo com o demandante, no DATASUS (SIA (85) e SIH (32)) entre 2010 e 2023, utilizando diferentes CID-10 (Quadro 15) considerados pelo demandante como relacionados de maneira específica ou inespecífica a infecção pelo VSR.

Quadro 15 - CID-10 utilizado para análise de dados nas bases do DATASUS pelo demandante

Código CID-10	Descrição	Observação
J21.0	Bronquiolite aguda devida a vírus sincicial respiratório	Adequado
J12.1	Pneumonia devida a vírus respiratório sincicial	Adequado
J20.5	Bronquite aguda devida a vírus sincicial respiratório	Adequado
B97.4	Vírus sincicial respiratório, como causa de doenças classificadas em outros capítulos	Adequado
J11	Gripe [influenza] devida a vírus não identificado	Inadequado
J10.0	Gripe com pneumonia, devida a vírus da gripe identificado	Inadequado
J11.0	Gripe com pneumonia, devida a vírus não identificado	Inadequado
J11.1	Gripe com outras manifestações respiratórias, devida a vírus não identificado	Inadequado
J11.8	Gripe com outras manifestações, devida a vírus não identificado	Inadequado
J12	Pneumonia viral não classificada em outra parte	Inadequado
J12.8	Pneumonia viral não especificada	Inadequado
J13	Pneumonia devida a Streptococcus pneumoniae	Inadequado
J15.0	Pneumonia devida a Klebsiella pneumoniae	Inadequado
J15.1	Pneumonia devida a Pseudomonas	Inadequado
J15.2	Pneumonia devida a Staphylococcus aureus	Inadequado
J15.3	Pneumonia devida a Streptococcus, exceto Streptococcus pneumoniae	Inadequado
J15.4	Pneumonia devida a outras bactérias Gram-negativas	Inadequado
J15.5	Pneumonia devida a Mycoplasma pneumoniae	Inadequado
J16	Pneumonia devida a outros microorganismos infecciosos especificados	Inadequado
J16.8	Pneumonia devida a outros microorganismos infecciosos especificados	Inadequado
J17.0	Pneumonia em doenças classificadas em outra parte	Inadequado
J18	Pneumonia por microorganismos não especificados	Inadequado
J18.2	Pneumonia lobar não especificada	Inadequado
J18.9	Pneumonia não especificada	Inadequado
J19	Pneumonia não especificada de outra natureza	Inadequado
J20	Bronquite aguda devida a outros microorganismos especificados	Inadequado
J98.4	Outros transtornos pulmonares especificados	Inadequado
J98.8	Outros transtornos respiratórios especificados	Inadequado
J98.9	Transtorno respiratório não especificado	Inadequado
J21.9	Bronquite aguda não especificada	Inadequado
J22	Infecções agudas não especificada das vias aéreas inferiores	Inadequado
J40	Bronquite não especificada como aguda ou crônica	Inadequado
J980	Outras doenças dos brônquios não classificadas em outra parte	Inadequado
J984	Outros transtornos pulmonares	Inadequado
J85.1	Abscesso do pulmão com pneumonia	Inadequado
J988	Outros transtornos respiratórios especificados	Inadequado
J989	Transtorno respiratório não especificados	Inadequado
J90	Derrame pleural não classificado em outra parte	Inadequado
J91	Derrame pleural em afecções classificadas em outra parte	Inadequado
J96.0	Insuficiência respiratória aguda	Inadequado
J96.9	Insuficiência respiratória não especificada	Inadequado
J98.0	Outras doenças dos brônquios não classificadas em outra parte	Inadequado
J98.1	Colapso pulmonar	Inadequado

Legenda: Apenas aqueles descritos como adequado foram incluídos na análise realizada pelos pareceristas; CID-10: Classificação Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde.

Apesar do demandante informar que realizou um ajuste dos números identificados na base SIH do DATASUS, de acordo com o percentual de casos relacionados ao VSR (63%) evidenciado na base SRAG (86), a relação dos CID-10 utilizados pelo demandante considerados como procedimentos compatíveis com a infecção associada ao VSR, foi considerada pelos pareceristas inadequada, já que podem estar relacionadas a outras etiologias, além da infecção pelo VSR.

A proporção de internações em enfermaria e unidade intensiva evidenciada pelo demandante em 2023 foi semelhante a identificada pelos pareceristas, porém o demandante utilizou a média da proporção entre 2010 e 2023, o que pode ter sido influenciado pelo período da epidemia de SARS-COV-2 (87).

O demandante identificou 79.091 internações em 2023 na base de dados SIH/SUS (32) (Figura 27), utilizando os CID-10 acima (Quadro 15), este valor é superior as 21 mil internações de pacientes entre zero e um ano, identificadas pelos pareceristas no ano de 2023 na mesma base. O demandante identificou ainda na base SIA/SUS (85), 80.623 consultas ambulatoriais relacionadas aos CID-10 citados acima, o que ele considerou associado ao VSR.

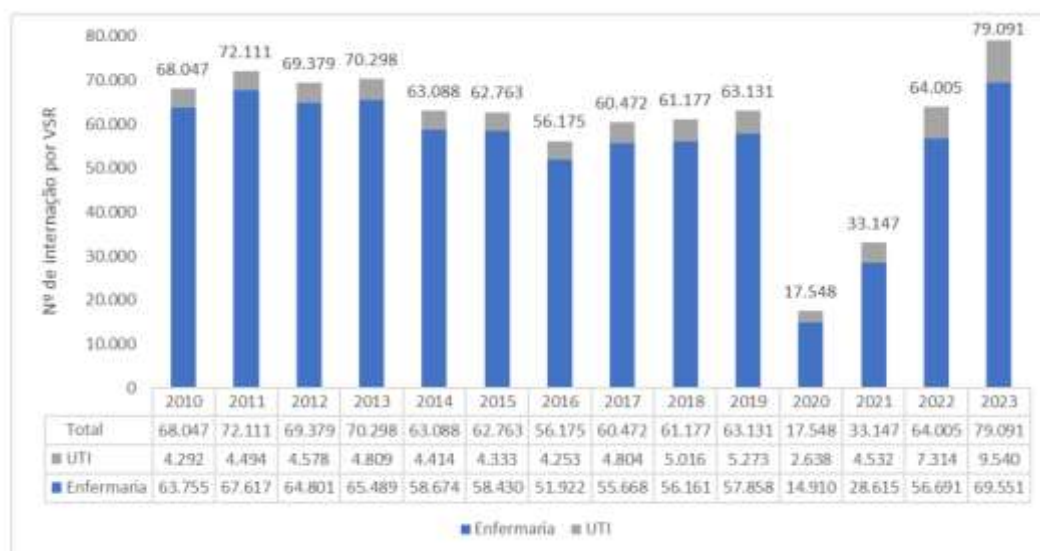


Figura 27 - Internações por vírus sincicial respiratório identificado pelo demandante

Já a probabilidade de óbito foi extraída Tábua de Mortalidade do IBGE de 2022 (31), o demandante assumiu que a mortalidade na população geral e naquela com infecção pelo vírus sincicial respiratória seria a mesma, já que a taxa de óbito decorrente de infecção de vias aéreas inferiores em decorrência de infecção associada ao VSR variava entre 0,1% e 6,6%, inferiores a mortalidade geral no primeiro ano da população brasileira (12,84 por 1.000 crianças) (31). Após a consulta pública, os pareceristas utilizaram a mesma taxa que o demandante (31), para simplificação da análise.

Em relação a fonte dos dados de utilidade, o demandante utilizou para o paciente com infecção de vias aéreas associada ao VSR, o mesmo estudo (41) que os pareceristas. Porém, este estudo (41) apresentou vinhetas representando diferentes níveis de gravidades possíveis relacionados a infecção associada ao VSR e utilizou o método time trade-off, tanto na perspectiva da criança, quanto na do adulto. Este estudo identificou a desutilidade diária relacionada a infecção associada ao VSR, por se tratar de um evento agudo, com duração estimada de 10 dias, portanto a desutilidade deve ser aplicada apenas no período da doença (41), entretanto o demandante aplicou a desutilidade ao longo de todo o primeiro ano de vida do doente, portanto o lactente apresentava uma utilidade inferior a seus pares antes mesmo de apresentar a infecção das vias aéreas. Os pareceristas, considerando o quadro agudo, aplicaram

a desutilidade apenas para o período da doença, estendo o período para um mês, para representar o período de recuperação do lactente, esta estimativa foi semelhante à adotada no estudo sobre o impacto da internação na qualidade de vida de crianças até dois anos de Wrotek A e colaboradores, publicado em 2023 (42).

Em relação aos recursos, o demandante incluiu os custos referente a aquisição da vacina do VSR tipo A e B (recombinante), do atendimento ambulatorial e da internação em enfermaria ou unidade de terapia intensiva. Em relação ao custo da vacina, foi utilizado o preço proposto para incorporação pela empresa de R\$ 260,00, sem imposto, com aquisição por importação direta da Pfizer internacional, o mesmo valor utilizado pelos pareceristas. Após a consulta pública, este valor foi atualizado para R\$ 195,00 reais ou USD 33,88 (Câmbio USD 1=R\$ 5,7). O demandante não incluiu os custos logísticos referente ao armazenamento e administração da vacina, por considerar que a rede do SUS já está estruturada, entretanto, mesmo considerando uma rede estruturada, os pareceristas entendem que deve ser incluído o custo referente a logística e desperdício do produto (36).

Os custos do atendimento médico hospitalar foram estimados por um estudo de microcusteio (do tipo *bottom-up* ou de baixo para cima), utilizando o método de custeio por absorção, realizado em um hospital municipal na cidade de São Paulo entre 2020 e 2023. O custo médio total da internação em unidade de terapia intensiva foi estimado em R\$ 33.548,69, com duração média de 9,45 dias, o que corresponde a uma diária de internação na unidade de terapia intensiva de R\$ 3.549,00. Já em relação a enfermaria, o custo total estimado da internação foi de R\$ 8.297,42, o tempo médio de permanência foi de 3,85 dias, com um custo médio da diária na enfermaria de R\$ 2.157,35.

Os pareceristas identificaram diversas inadequações metodológicas que comprometem a validade do estudo de microcusteio apresentado pelo demandante.

Primeiramente, observa-se que o custo da diária hospitalar apresenta valores variáveis (Tabela 25). No entanto, essas diárias deveriam ser fixas, uma vez que o paciente internado em enfermaria ocupa o mesmo espaço e demanda os mesmos recursos básicos que outros pacientes internados na mesma unidade, sendo o mesmo princípio aplicável aos pacientes assistidos na unidade de terapia intensiva. O custo da diária deve ser composto apenas pelo custo básico do paciente, que inclui o *overhead* e o custo dos recursos humanos que prestam assistência em cada setor, componentes que são iguais para todos os pacientes dentro de uma mesma categoria de atendimento.

Tabela 25 - Estimativa das diárias pelo demandante

Descrição	Média (R\$)	Menor valor (R\$)	Maior valor (R\$)
710241 - Diária isolamento apto Cl. Med. cirúrgica	1.601,47	1.601,47	1.601,47
710244 - Diária isolamento apartamento pediatria	1.488,25	690,64	1.904,19
710281 - Diária isolamento UTI pediátrica	2.554,95	1.012,94	4.414,15
DCAP - Diária Apartamento CI Med Cirúrgica	1.876,72	1.601,47	2.404,2
DPAP - Diária Apartamento Pediatria	1.771,84	351,27	2.885,26
DTIA - Diária Uti Adulto	2.553,59	2.553,59	2.553,59
DTIP - Diária Uti Pediátrica	3.486,49	2.104,28	6.493,57

Além disso, foram identificadas tecnologias com custo negativo (R\$ - 25,11) no microcusteio (709085 - PCR para painel de patógenos respiratórios), o que é metodologicamente incorreto, uma vez que tecnologias de saúde não podem gerar custo negativo em análises de custeio realistas.

A estimativa do número de profissionais de saúde também se mostrou superior ao recomendado pelas normativas do Conselho Federal de Enfermagem (Cofen) (88) e Conselho Federal de Medicina (CFM) (89), o que pode

gerar um aumento dos custos apresentados no estudo. Para exemplificar, na enfermaria foi considerado que o médico assistiria 4,5 pacientes por turno, o enfermeiro 5,8 pacientes por turno e o técnico de enfermagem assistiria 1,6 pacientes por turno. Já na unidade intensiva, o médico assistiria 7,7 pacientes por turno, o enfermeiro 3,1 pacientes por turno e o técnico de enfermagem assistiria 1,78 pacientes por turno. De acordo com o Cofen, em uma unidade intermediária (enfermaria), está previsto um enfermeiro para cada 12 pacientes e um técnico de enfermagem para cada 3,5 pacientes, já em uma unidade de cuidado intensivo, está previsto um enfermeiro para cada 2,5 pacientes e um técnico de enfermagem para cada 2,77 a 3 pacientes (88). Já em relação ao médico plantonista, está previsto um médico para 10 leitos por turno em unidade intensiva (89).

Além disso, o microcusteio incluiu algumas tecnologias indicadas para uso em crianças maiores ou adultos, dentre algumas, destacamos a título de exemplo as cânulas endotraqueais (Quadro 16). Também foi incluído no microcusteio, tecnologias que não têm reembolso previsto nesta faixa etária pelo Sistema Único de Saúde (SUS), como exemplo a dosagem de peptídeo natriurético tipo B – BNP (90), o que contraria os parâmetros vigentes de custeio e financiamento dentro do sistema público de saúde. Isso reflete um descompasso entre o custo real apresentado no estudo e a realidade dos reembolsos realizados pelo SUS.

Quadro 16 - Tecnologias indicadas para crianças maiores ou adultos

Item	Quant.	Observação
MC13 - CANULA ENDO TAPERGUARD7,0 C/CUF REF18770	1	Pela formula de Cole (idade em anos/4)+4 temos que o maior tubo sem balonete utilizado seria 4,25, já com balonete seria 3,75. Cave e colaboradores indicam até um ano de idade tubo entre 3,0 e 3,5 sem balonete e com balonete 3 mm, podendo ser inferior em pacientes prematuros. Portanto, nesta população só é possível utilizar cânulas até 4,25 ¹ .
MC1S - CANULA ENDOTRAQUEAL 5,0 S/CUFF 100141050	1	
MC1T - CANULA ENDOTRAQUEAL 5,5 S/CUFF (E10)	1	
MCBQ - CANULA ENDO.TAPERGUARD 7,5 C/CUFF18775	1	

Fonte: RMMG - Revista Médica de Minas Gerais - Via aérea difícil e sequência rápida de intubação traqueal: desafios para o pediatra (91).

Ao comparar os valores de reembolso do Sistema de Informações Hospitalares (SIH) em 2023 (32), que apresentaram um valor médio total por internação de R\$ 5.086,60 em unidade de terapia intensiva e de R\$ 302,35 em enfermaria (totalizando R\$ 14.242,50 e R\$846,58 após ajuste(37)), com os valores apresentados no microcusteio (R\$ 33.548,69 em unidade de terapia intensiva e de R\$ 8.297,42 na enfermaria), nota-se uma discrepância significativa entre o reembolso realizado e os custos apresentados, o que reforça a inadequação do estudo para fins de comparação de custos no contexto do SUS.

Outro ponto crítico é que as informações fornecidas no estudo não permitem estimar de forma adequada o custo relacionado aos recursos humanos e o *overhead*, o que compromete a transparência e a precisão da análise de custos.

Adicionalmente, o hospital em que o estudo foi realizado possui nível de atenção de média e alta complexidade de acordo com o Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (92) e incluiu recursos utilizados em doenças de média e alta complexidade, o que não está relacionada a maioria das internações associada ao VSR. A inclusão de pacientes de alta e média complexidade, mesmo que os pacientes apresentem a infecção viral não é adequada, pois não reflete a real necessidade de recursos utilizados no manejo da infecção associada ao VSR em lactentes nascidos a termo, o que pode distorcer o custo final estimado.

Destaca-se ainda que o Hospital Municipal Dr. Gilson de Cássia Marques de Carvalho – Vila Santa Catarina, um hospital público administrado pela Sociedade Beneficente Israelita Brasileira Albert Einstein, por meio do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI) recebe recursos diretamente do Instituto Albert Einstein (93–95), o que o diferencia de outros hospitais do SUS que dependem exclusivamente de financiamento público. Esse contexto administrativo distinto pode influenciar a alocação de recursos e a gestão financeira da instituição, tornando os resultados do microcusteio incompatíveis com a realidade da maioria dos hospitais que assistem pacientes no SUS.

Por estes motivos, os pareceristas consideraram o estudo de microcusteio inadequado, adotando nesta avaliação os custos médios da internação identificados na base SIH/SUS (32).

O custo do acompanhamento ambulatorial apresentado pelo demandante foi de R\$ 7,97, estimado de acordo com os dados do SIA/SUS (85), porém, este valor é inferior ao previsto na Tabela SIGTAP (40), que corresponde apenas ao financiamento federal e por tanto deve ser reajustado para representar também o financiamento da esfera municipal e estadual (37).

Os parâmetros utilizados pelo demandante em seu modelo antes da consulta pública estão na Tabela 26, bem como a estimativa pontual dos parâmetros considerados adequados pelos pareceristas, conforme justificado acima e no Apêndice 5. Os parâmetros adotados após a consulta pública estão na Tabela 22 e 24.

Tabela 26 - Parâmetros utilizados pelo demandante e pelos pareceristas

Parâmetros	Estimativa Pontual Demandante	Mínimo Demandante	Máximo Demandante	Fonte Demandante	Estimativa Pontual pareceristas	Fonte Parecerista
Probabilidade de doença grave VSR - VACINA	0,011	0,0071	0,0172	Kampmann, 2023	0,0126 ¹	Kampmann, 2023
Probabilidade de doença não grave VSR - VACINA	0,0219	0,016	0,03	Kampmann, 2023	0,0328 ²	Kampmann, 2023
Probabilidade de doença grave VSR - PLACEBO	0,0358	0,028	0,0457	Kampmann, 2023	0,0417 ¹	Kampmann, 2023
Probabilidade de doença não grave VSR - PLACEBO	0,0316	0,023	0,0411	Kampmann, 2023	0,0390 ²	Kampmann, 2023
Probabilidade de hospitalização por VSR - VACINA	0,5605	0,4035	0,7164	Kampmann, 2023	0,0126	Kampmann, 2023
Probabilidade de hospitalização por VSR - PLACEBO	0,6158	0,5058	0,7203	Kampmann, 2023	0,0328	Kampmann, 2023
Proporção de hospitalização em UTI por VSR	8,36	8,3	8,4	DATASUS - SIH	12,27%	SIH
Probabilidade de morte hospitalização na enfermaria	0,0128	0,01	0,015	DATASUS - SIH	0,01154	DATASUS - SIH e Tábua de mortalidade IBGE
Probabilidade de morte pós UTI	0,0128	0,01	0,015	Tábua de mortalidade IBGE (idade 0 anos)	0,01154	DATASUS - SIH e Tábua de mortalidade IBGE
Probabilidade de morte geral (sem atendimento por VSR)	0,0128	0,01	0,015	Tábua de mortalidade IBGE (idade 0 anos)	0,01151	DATASUS - SIH e Tábua de mortalidade IBGE
Custo vacina	R\$ 260,00	NA	NA	Proposto pelo demandante	R\$ 260,00	Proposto pelo demandante
Custo desperdício (vacina)	NA	NA	NA	Não incluído pelo demandante	R\$ 13,00	Garcia, 2017
Custo Logística (vacina)	NA	NA	NA	Não incluído pelo demandante	R\$ 5,20	Garcia, 2017
Custo ambulatorial atendimento por VSR	R\$ 7,97	R\$ 1,00	R\$ 11,00	DATASUS - SIA	R\$28,00	SIGTAP
Custo hospitalização em UTI por VSR	R\$ 33.548,69	R\$ 29.871,67	R\$ 37.225,70	Microcusteio	R\$ 14.242,50	SIH/DATASUS
Custo hospitalização enfermaria por VSR	R\$ 8.297,42	R\$ 7.200,51	R\$ 9.394,20	Microcusteio	R\$ 846,58	SIH/DATASUS
Utilidade linha de base	1	0,8	1	Premissa	1	Lamsal, 2024
Utilidade atendimento ambulatorial	0,84	0,82	0,86	Roy, 2013	0,9897	Roy, 2013
Utilidade hospitalização	0,59	0,48	0,62	Roy, 2013	0,9729	Roy, 2013
Utilidade de admissão UTI	0,405	0,375	0,61	Roy, 2013	0,9568	Roy, 2013

Legenda: NA: Não avaliado, UTI: Unidade de terapia intensiva, VSR: vírus respiratório sincial, ¹ probabilidade acumulada de indivíduos com infecção grave de vias aéreas inferiores associada ao VSR extrapolada para 365 dias do estudo de Kampmann, 2023 (15); ² probabilidade do paciente realizar atendimento ambulatorial, o que corresponde a probabilidade acumulada de indivíduos com infecção de vias aéreas inferiores associada ao VSR com atendimento médico reduzida da probabilidade acumulada de indivíduos com infecção grave associada ao VSR extrapolada para 365 dias do estudo de Kampmann, 2023 (15); *foi utilizado como pressuposto no modelo dos pareceristas, que todos os indivíduos com doença grave, seriam internados.

De acordo com o modelo de custo-efetividade elaborado pelo demandante, a vacina do VSR recombinante levaria a um custo incremental de R\$ 103,51, proporcionaria um ganho incremental de 0,010 QALY e evitaria 15 hospitalizações a cada 1.000 gestantes vacinadas em comparação a não vacinação, resultando numa RCEI de R\$ 9.810,00/QALY, inferior ao limiar de R\$ 40.000,00/QALY.

APÊNDICE 5 - Avaliação dos parâmetros utilizados no modelo do demandante

Tabela 27 - Parâmetros do modelo econômico do demandante

Parâmetro	Estimativa Pontual Demandante	Fonte demandante	Comentário	Estimativa Pontual Pareceristas	Fonte Pareceristas
Doença grave VSR - VACINA	0,011	ECR MATISSE (15)	Parcialmente adequado. Pequena diferença que pode corresponder ao ajuste da extrapolação da curva adotado.	0,0126	MATISSE - kampmann, 2023
Doença não grave VSR - VACINA	0,022	ECR MATISSE (15)	Parcialmente adequado. Pequena diferença que pode corresponder ao ajuste da extrapolação da curva adotado.	0,0328	MATISSE - kampmann, 2023
Doença grave VSR - PLACEBO	0,036	ECR MATISSE (15)	Parcialmente adequado. Pequena diferença que pode corresponder ao ajuste da extrapolação da curva adotado.	0,0417	MATISSE - kampmann, 2023
Doença não grave VSR - PLACEBO	0,032	ECR MATISSE (15)	Parcialmente adequado. Pequena diferença que pode corresponder ao ajuste da extrapolação da curva adotado.	0,0390	MATISSE - kampmann, 2023
Probabilidade hospitalização por VSR - VACINA	0,561	ECR MATISSE (15)	Inadequado. Utilizado a probabilidade acumulada de doença grave do estudo MATISSE.	0,0126	MATISSE - kampmann, 2023
Probabilidade hospitalização por VSR - PLACEBO	0,616	ECR MATISSE (15)	Inadequado. Utilizado a probabilidade acumulada de doença grave do estudo MATISSE.	0,0417	MATISSE - kampmann, 2023
Proporção de hospitalização em UTI por VSR	0,084	Tabua de mortalidade IBGE (idade 0 anos) / Ver Rawdata	Inadequado. Não é possível obter este dado na tabua de mortalidade do IBGE.	0,123	AIH
Probabilidade morte hospitalização não-UTI	0,128	Tabua de mortalidade IBGE (idade 0 anos) / Ver Rawdata	Adequado, porém ajustada no modelo dos pareceristas.	0,128	Considerada igual a população geral
Probabilidade morte pós UTI	0,128	Tabua de mortalidade IBGE (idade 0 anos) / Ver Rawdata	Adequado, porém ajustada no modelo dos pareceristas.	0,128	Considerada igual a população geral
Probabilidade morte geral (sem atendimento médico por RSV)	0,128	Tabua de mortalidade IBGE (idade 0 anos) / Ver Rawdata	Adequado, porém ajustada no modelo dos pareceristas.	0,128	Considerada igual a população geral
Custo vacina	R\$ 260,00	Preço proposto para incorporação	Parcialmente adequado. Necessário incluir logística e desperdício.	R\$ 278,20	Preço proposto para incorporação acrescido do valor referente a logística e ao desperdício
Custo ambulatorial atendimento por RSV	R\$ 7,97	Aba: Raw Data - Dados de mundo real DATASUS SIA	Inadequado. Custo de consulta ambulatorial previsto no SIGTAP é superior a este valor.	R\$ 28,00	SIGTAP (40)
Custo hospitalização em UTI por RSV	R\$ 33.548,69	Aba: Raw Data - Dados de mundo real DATASUS SIH	Inadequado. Ver justificativa sobre microcusteio.	R\$ 14.242,48	AIH (32)

Parâmetro	Estimativa Pontual Demandante	Fonte demandante	Comentário	Estimativa Pontual Pareceristas	Fonte Pareceristas
Custo hospitalização enfermagem por RSV	R\$ 8.297,42	Aba: Raw Data - Dados de mundo real DATASUS SIH	Inadequado. Ver justificativa sobre microcusteio.	R\$ 846,58	AIH (32)
Utilidade linha de base	1,000	Premissa	Adequado.	1,000	Lamsal, 2024 (43)
Utilidade atendimento ambulatorial	0,845	Roy 2014 (41)	Inadequado. Considerou a desutilidade diária ao longo de todo o ano da criança.	0,9897	Roy, 2013 ajustado. A desutilidade foi considerada por 30 dias demais dias com utilidade basal.
Utilidade hospitalização	0,590	Roy 2014 (41)	Inadequado. Considerou a desutilidade diária ao longo de todo o ano da criança.	0,9729	Roy, 2013 ajustado. A desutilidade foi considerada por 30 dias, demais dias com utilidade basal.
Utilidade admissão UTI	0,405	Roy 2014 (41)	Inadequado. Considerou a desutilidade diária ao longo de todo o ano da criança.	0,9568	Roy ajustado. A desutilidade foi considerada por 30 dias. demais dias com utilidade basal.
Custo braço vacina	R\$ 324,35	Calculado			
Custo braço padrão	R\$ 229,81	Calculado			
Custo incremental	R\$ 94,54	Calculado			
Utilidade braço vacina	0,98035	Calculado			
Utilidade braço padrão	0,97071	Calculado			
Utilidade incremental	0,00964	Calculado			
RCEI	R\$ 9.807,05	Calculado	RCEI elaborada pelo demandante ficou no quadrante superior direito, mais efetiva e mais caro, porém inferior ao limiar de disposição a pagar.		

APÊNDICE 6 - Mortalidade da população geral, por asma e por VSR

Tabela 28 - Mortalidade da população

Idade em anos	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite superior
Mortalidade população geral			
0	0,01151	0,00620	0,02090
1	0,00010	0,00000	0,00370
2	0,00048	0,00000	0,00370
3	0,00041	0,00000	0,00370
4	0,00010	0,00000	0,00370
5	0,00001	0,00000	0,00370
Mortalidade população com asma			
0	0,01284	0,00690	0,02210
1	0,00090	0,00000	0,00370
2	0,00068	0,00000	0,00370
3	0,00051	0,00000	0,00370
4	0,00040	0,00000	0,00370
5	0,00031	0,00000	0,00370
Mortalidade população com VSR			
0	0,01154	0,00620	0,02090

Fonte: Elaborado a partir dos dados da Tabua de mortalidade IBGE e SIH/SUS (31,32).

APÊNDICE 7 – Probabilidade de persistir com asma após infecção associada ao VSR

Tabela 29 - Probabilidade de permanecer com asma após VSR

Idade	Estimativa pontual	Limite inferior	Limite Superior
0	1,0000	1,0000	1,0000
1	0,9407	0,9324	0,9552
2	0,9062	0,8850	0,8997
3	0,8843	0,8821	0,9024
4	0,8953	0,8635	0,917
5	0,8983	0,8611	0,9267

Legenda: VSR: Após infecção de vias aéreas inferiores associada ao vírus sincicial respiratório no primeiro ano de vida.

APÊNDICE 8 - Análise de impacto orçamentário do demandante

A análise de impacto orçamentário do demandante, elaborada em Microsoft Office Excel®(30), na perspectiva do SUS e considerou os custos diretos relacionados a aquisição da vacina, bem como as consequências econômicas de vacinar ou não vacinar a população, ao longo do horizonte de cinco anos.

O demandante acrescentou uma taxa de 10% a população identificada no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) (47), este acréscimo seria referente as gestantes que poderiam ser vacinadas e evoluiriam com abortos espontâneos, apesar dos pareceristas considerarem a estimativa populacional a partir do SINASC adequada, os pareceristas não concordam com este acréscimo, considerando que os abortos espontâneos ocorrem até a 22ª semana de gestação (96) e estas gestantes ainda não seriam candidatas ao imunizante com esta idade gestacional, além disso, provavelmente ao estimar a população com base no SINASC (47), esta pode estar super estimada, pois inclui nascidos vivos de gestação múltipla (onde apenas uma mãe seria imunizada), bem como bebês prematuros extremos, cuja as mães não seriam vacinadas devido a idade gestacional inferior à prevista para a imunização, apesar disso, nesta base não está incluído os óbitos fetais, onde parte das gestantes poderiam ser vacinada.

Em relação a cobertura vacinal, o demandante utilizou uma taxa de 46,95% com base na série histórica entre 2018 e 2022 da cobertura vacinal da vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis – acelular (dTpa) em gestantes, consultados via TABNET – DATASUS (50). Os pareceristas consultaram esta mesma base e identificaram que a cobertura vacinal desta vacina dTpa em gestantes era em média 51,98% neste período, além disso os pareceristas observaram que a cobertura vacinal da vacina influenza é superior, por tanto, optou-se por adotar para a estimativa de cobertura vacinal três cenários, referente a mediana, quartil 1 e 3 da cobertura vacinal destes dois imunizantes, estando o quartil 1, próximo a cobertura vacinal estimada pelo demandante, como pode ser observado na Tabela 30.

Tabela 30 - População total e elegível a vacinação

Descrição / Ano	2025	2026	2027	2028	2029	Total
População de gestante total (demandante)	2.474.738	2.417.193	2.359.649	2.302.105	2.244.560	11.798.245
Cobertura vacinal (46.95%) - Demandante	1.161.889	1.134.872	1.107.855	1.080.838	1.053.821	5.539.275
População de gestante total (pareceristas)	2.476.021	2.447.916	2.419.811	2.391.705	2.363.599	12.099.052
Cobertura vacinal de 62% - Parecerista	1.535.133	1.517.708	1.500.283	1.482.857	1.465.431	7.501.412
Cobertura vacinal de 46% - Parecerista	1.138.970	1.126.041	1.113.113	1.100.184	1.087.256	5.565.564
Cobertura vacinal de 79% - Parecerista	1.956.057	1.933.854	1.911.651	1.889.447	1.867.243	9.558.252

Em relação aos custos, o demandante considerou o custo identificado na avaliação de custo-efetividade, sendo o custo por paciente no cenário com vacina e sem vacina de R\$ 325,36 e R\$ 221,85, respectivamente.

Estes valores não são considerados adequados pelos pareceristas, que optarão por incluir a probabilidade de internação e custos médicos diretos relacionados em cada alternativa. O impacto orçamentário incremental anual variou entre R\$ 109 milhões em 2025 e R\$ 99 milhões em 2029, conforme Tabela 31.

Tabela 31 - Impacto orçamentário demandante

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

O impacto incremental anual estimado pelo demandante foi inferior ao estimado pelos pareceristas, conforme apresentado na Tabela 32.

Tabela 32 - Impacto orçamentário demandante e pareceristas

Impacto orçamentário incremental	Demandante	Parecerista	Parecerista	Parecerista
Ano / Cobertura vacinal	46,95%	62%	46%	79%
2025	R\$ 109.848.367,72	R\$ 315.776.862,21	R\$ 234.286.059,06	R\$ 402.360.590,98
2026	R\$ 107.294.095,71	R\$ 312.192.519,14	R\$ 231.626.707,75	R\$ 397.793.447,00
2027	R\$ 104.739.823,70	R\$ 308.608.176,07	R\$ 228.967.356,44	R\$ 393.226.303,02
2028	R\$ 102.185.551,69	R\$ 305.023.705,47	R\$ 226.307.910,51	R\$ 388.658.996,53
2029	R\$ 99.631.279,67	R\$ 301.439.234,87	R\$ 223.648.464,58	R\$ 384.091.690,05
Total	R\$ 523.699.118,49	R\$ 1.543.040.497,76	R\$ 1.144.836.498,34	R\$ 1.966.131.027,58

O impacto incremental foi atualizado após a consulta pública e está disponível na Tabela 17 e 18 deste relatório.

APÊNDICE 9 - Cobertura vacinal em gestantes

Tabela 33 - Imunizações – Cobertura vacinal dTpa gestante por ano segundo região (2018-2022)

Região	2018	2019	2020	2021	2022
Total	60,23	63,23	46,37	43,11	46,94
1 Região Norte	58,48	65,51	51,56	49,78	54,12
2 Região Nordeste	61,71	63,86	46,19	45,13	53,71
3 Região Sudeste	57,64	58,97	41,36	36,65	36,02
4 Região Sul	65,21	69,24	52,7	47,18	50,63
5 Região Centro-Oeste	61,88	69,01	53,69	50,78	58,75

Legenda: dPta: Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis acelular

Fonte: DATASUS – Ministério da Saúde, TABNET, assistência à saúde – imunizações (50)

Tabela 34 - Cobertura Vacinal influenza gestantes 2021 e 2022

Ano	Cobertura vacinal em gestantes	doses aplicadas em gestante
2022	57%	1.165.039
2021	78%	1.667.624

Fonte: Painel Influenza - Ministério da Saúde - Base de dados do sistema de informação do programa nacional de imunização (SIPNI) anexado/extraído em 31/10/2022 disponível no seguinte endereço eletrônico https://infoms.saude.gov.br/extensions/Influenza_2021/Influenza_2021.html

Tabela 35 - Cobertura vacinal influenza gestantes 2015 a 2023

Ano	Gestantes - População	Gestantes - Doses	Gestantes - Cobertura
2015	2.177.218	1.813.560	83,3
2016	2.232.864	1.778.756	79,66
2017	2.235.086	1.772.736	79,31
2018	2.141.414	1.729.864	80,78
2019	2.143.981	1.813.895	84,6
2020	2.143.981	1.648.415	76,89
2021	2.163.798	1.667.624	78
2022	2.044.441	1.165.039	57
2023	2.001.887	1.252.038	62,54

Fonte: Dados enviados pelo Programa Nacional de Imunização – Ministério da Saúde; Brasil.

Tabela 36 - Cobertura vacinal influenza e dPta em gestantes 2015 a 2023

Ano	Vacina	cobertura vacinal
2015	Influenza	83,3
2016	Influenza	79,66
2017	Influenza	79,31
2018	Influenza	80,78
2019	Influenza	84,6
2020	Influenza	76,89
2021	Influenza	78
2022	Influenza	57
2023	Influenza	62,54
2015	dPta	44,97
2016	dPta	33,81
2017	dPta	42,4
2018	dPta	60,23
2019	dPta	63,23
2020	dPta	46,37
2021	dPta	43,11
2022	dPta	46,94
	Mediana	62,54
	Quartil 1	46,37
	Quartil 3	79,31

Legenda: dPta: Vacina adsorvida difteria, tétano e pertussis acelular.

Fonte: DATASUS – Ministério da Saúde, TABNET, assistência à saúde – imunizações e Dados enviados pelo Programa Nacional de Imunização (50)

APÊNDICE 10 – Estimativa de custo e imunizações para evitar óbito e internação

Tabela 37 – Estimativa de custo e imunização para evitar óbito e internação (62% de cobertura vacinal)

Cobertura vacinal de 62%											
A n o	Imunização	Óbito	Internação	IO	IO vac	Imunizações para evitar 1 óbito	Imunizações para evitar 1 internação	IO para evitar 1 óbito	IO para evitar 1 internação	IO vac para evitar 1 óbito	IO vac para evitar 1 internação
1	1.535.133	34	44.666	R\$ 315.776.862,21	R\$ 427.074.006,16	45151	34	R\$9.287.554,77	R\$ 7.069,74	R\$ 12.561.000,18	R\$ 9.561,50
2	1.517.708	34	44.159	R\$ 312.192.519,14	R\$ 422.226.343,34	44638	34	R\$ 9.182.132,92	R\$ 7.069,74	R\$ 12.418.421,86	R\$ 9.561,50
3	1.500.283	33	43.652	R\$ 308.608.176,07	R\$ 417.378.680,52	45463	34	R\$ 9.351.762,91	R\$ 7.069,74	R\$ 12.647.838,80	R\$ 9.561,50
4	1.482.857	33	43.145	R\$ 305.023.705,47	R\$ 412.530.845,22	44935	34	R\$ 9.243.142,59	R\$ 7.069,73	R\$ 12.500.934,70	R\$ 9.561,50
5	1.465.431	33	42.638	R\$ 301.439.234,87	R\$ 407.683.009,92	44407	34	R\$ 9.134.522,27	R\$ 7.069,73	R\$ 12.354.030,60	R\$ 9.561,49
	7.501.412 ^t	167 ^t	218.261 ^t	R\$ 1.543.040.497,77 ^t	R\$ 2.086.892.885,17 ^t	44919	34	R\$ 9.239.763,46 ^m	R\$ 7.069,70 ^m	R\$ 12.496.364,58 ^m	R\$ 9.561,46 ^m

Legenda: Imunização: número de gestantes imunizadas; Óbito: estimativa dos óbitos evitados com a nova tecnologia neste cenário; Internação: estimativa das internações evitadas com a nova tecnologia neste cenário; IO: impacto orçamentário incremental estimado; IO vac: impacto incremental considerando apenas o custo da nova tecnologia; ^t total das estimativas apresentadas, ^m média das estimativas apresentadas.

Tabela 38 – Estimativa de custo e imunização para evitar óbito e internação (46% de cobertura vacinal)

Cobertura vacinal de 46%											
A n o	Imunização	Óbito	Internação	IO	IO vac	Imunizações para evitar 1 óbito	Imunizações para evitar 1 internação	IO para evitar 1 óbito	IO para evitar 1 internação	IO vac para evitar 1 óbito	IO vac para evitar 1 internação
1	1.138.970	25	33.139	R\$ 234.286.059,06	R\$ 318.000.329,07	45559	34	R\$ 9.371.442,36	R\$ 7.069,80	R\$ 12.720.013,16	R\$ 9.595,95
2	1.126.041	25	32.763	R\$ 231.626.707,75	R\$ 314.390.747,71	45042	34	R\$ 9.265.068,31	R\$ 7.069,76	R\$ 12.575.629,91	R\$ 9.595,91
3	1.113.113	25	32.387	R\$ 228.967.356,44	R\$ 310.781.166,35	44525	34	R\$ 9.158.694,26	R\$ 7.069,73	R\$ 12.431.246,65	R\$ 9.595,86
4	1.100.184	24	32.011	R\$ 226.307.910,51	R\$ 307.171.456,56	45841	34	R\$ 9.429.496,27	R\$ 7.069,69	R\$ 12.798.810,69	R\$ 9.595,81
5	1.087.256	24	31.635	R\$ 223.648.464,58	R\$ 303.561.746,77	45302	34	R\$ 9.318.686,02	R\$ 7.069,65	R\$ 12.648.406,12	R\$ 9.595,76
	5.565.564 ^t	123 ^t	161.936 ^t	R\$ 1.144.836.498,34 ^t	R\$ 1.553.905.446,46 ^t	45248	34	R\$ 9.307.613,81 ^m	R\$ 7.069,68 ^m	R\$ 12.633.377,61 ^m	R\$ 9.595,80 ^m

Legenda: Imunização: número de gestantes imunizadas; Óbito: estimativa dos óbitos evitados com a nova tecnologia neste cenário; Internação: estimativa das internações evitadas com a nova tecnologia neste cenário; IO: impacto orçamentário incremental estimado; IO vac: impacto incremental considerando apenas o custo da nova tecnologia; ^t total das estimativas apresentadas, ^m média das estimativas apresentadas.

Tabela 39 – Estimativa de custo e imunização para evitar óbito e internação (79% de cobertura vacinal)

Ano	Cobertura vacinal de 79%										
	Imunização	Óbito	Internação	IO	IO vac	Imunizações para evitar 1 óbito	Imunizações para evitar 1 internação	IO para evitar 1 óbito	IO para evitar 1 internação	IO vac para evitar 1 óbito	IO vac para evitar 1 internação
1	1.956.057	43	56.913	R\$ 402.360.590,98	R\$ 544.174.943,34	45490	34	R\$ 9.357.223,05	R\$ 7.069,75	R\$ 12.655.231,24	R\$ 9.561,52
2	1.933.854	43	56.267	R\$ 397.793.447,00	R\$ 537.998.082,65	44973	34	R\$ 9.251.010,40	R\$ 7.069,75	R\$ 12.511.583,32	R\$ 9.561,52
3	1.911.651	42	55.621	R\$ 393.226.303,02	R\$ 531.821.221,96	45516	34	R\$ 9.362.531,02	R\$ 7.069,75	R\$ 12.662.410,05	R\$ 9.561,52
4	1.889.447	42	54.975	R\$ 388.658.996,53	R\$ 525.644.141,49	44987	34	R\$ 9.253.785,63	R\$ 7.069,74	R\$ 12.515.336,70	R\$ 9.561,51
5	1.867.243	41	54.329	R\$ 384.091.690,05	R\$ 519.467.061,02	45543	34	R\$ 9.368.090,00	R\$ 7.069,74	R\$ 12.669.928,32	R\$ 9.561,51
	9.558.252 ^t	211 ^t	278.107 ^t	R\$ 1.966.131.027,57 ^t	R\$ 2.659.105.450,46 ^t	45300 ^m	34 ^m	R\$ 9.318.156,53 ^m	R\$ 7.069,69 ^m	R\$ 12.602.395,50 ^m	R\$ 9.561,45 ^m

Legenda: Imunização: número de gestantes imunizadas; Óbito: estimativa dos óbitos evitados com a nova tecnologia neste cenário; Internação: estimativa das internações evitadas com a nova tecnologia neste cenário; IO: impacto orçamentário incremental estimado; IO vac: impacto incremental considerando apenas o custo da nova tecnologia; ^t total das estimativas apresentadas, ^m média das estimativas apresentadas.

Tabela 40 - Internações e consultas evitadas com a vacina (análise realizada após consulta pública).

Gestantes vacinadas		Market share										
		100%	30%	40%	46%	50%	60%	62%	70%	79%	80%	90%
Ano 1		2.476.021	742.806	990.408	1.138.970	1.238.011	1.485.613	1.535.133	1.733.215	1.956.057	1.980.817	2.228.419
Ano 2		2.476.022	742.807	990.409	1.138.970	1.238.011	1.485.613	1.535.134	1.733.215	1.956.057	1.980.818	2.228.420
Ano 3		2.476.023	742.807	990.409	1.138.971	1.238.012	1.485.614	1.535.134	1.733.216	1.956.058	1.980.818	2.228.421
Ano 4		2.476.024	742.807	990.410	1.138.971	1.238.012	1.485.614	1.535.135	1.733.217	1.956.059	1.980.819	2.228.422
Ano 5		2.476.025	742.808	990.410	1.138.972	1.238.013	1.485.615	1.535.136	1.733.218	1.956.060	1.980.820	2.228.423
Total em 5 anos		12.380.115	3.714.035	4.952.046	5.694.853	6.190.058	7.428.069	7.675.671	8.666.081	9.780.291	9.904.092	11.142.104
Ano 1	Mortes evitadas	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Internações evitadas	60.625	18.188	24.250	27.888	30.313	36.375	37.588	42.438	47.894	48.500	54.563
	Consultas ambulatoriais evitadas	24.109	7.233	9.644	11.090	12.055	14.466	14.948	16.877	19.046	19.287	21.698

Legendas: Mortes evitadas: Mortes em lactentes relacionada a infecção de vias aéreas inferiores associada ao vírus sincicial respiratório (modelo utilizado pelo demandante não é capaz de capturar morte evitada); Internações evitadas: Internações em UTI ou enfermaria em lactentes até um ano relacionada a infecção de vias aéreas inferiores associada ao vírus sincicial respiratório; Consultas evitadas: Consultas ambulatoriais em lactentes até um ano relacionada a infecção de vias aéreas inferiores associada ao vírus sincicial respiratório.

APÊNDICE 11 – Coeficiente de internação por quintil do índice de privação

```
rm(list=ls(all=TRUE))
gc(reset=TRUE,full=TRUE)
options(width=150)
options(scipen=15)
# Pacotes
require(tidyverse)
require(parallel)
setwd('/VSR_desigualdade')
arquivos <- list.files(path = '/VSR_desigualdade', pattern = '^.*\\.zip$', full.names = T, ignore.case = T)
importa_CNEFE <- function(base){
  aux <- readr::read_delim(base,delim=';',col_types = readr::cols(.default='c'))
  aux <- aux[,c('COD_SETOR','CEP')]
  aux <- unique(aux)
  return(aux)
}
#####
nucleos <- detectCores() - 1
clust <- makeCluster(nucleos)
aux <- parLapply(clust,arquivos[1:27],importa_CNEFE)
stopCluster(clust)
cnefe_geral <- as_tibble(do.call(rbind,aux))
cnefe_geral$Cod_setor <- as.numeric(substr(cnefe_geral$COD_SETOR,1,15))
aux <- read_csv('/DataLake/IBP/BPI2.csv')
aux2 <- aux |>
  select(Cod_setor,BrazDep_measure) |>
  right_join(cnefe_geral) |>
  group_by(CEP) |>
  summarise(
    num_setores=n(),
    ibp = mean(BrazDep_measure,na.rm=T)
  ) |>
  mutate(
    quintil_ibp = cut(ibp, breaks = quantile(aux$BrazDep_measure,na.rm=T,probs=0:5/5),labels =
1:5),
    decil_ibp = cut(ibp, breaks = quantile(aux$BrazDep_measure,na.rm=T,probs=0:10/10),labels =
1:10),
    vintil_ibp = cut(ibp, breaks = quantile(aux$BrazDep_measure,na.rm=T,probs=0:20/20),labels
= 1:20)
  ) |>
  na.omit()
saveRDS(aux2,file='cep_ibp.rds')
# _____
gc(reset=TRUE)
#####
# Bibliotecas que são necessárias
#####
require(read.dbc) # para ler os arquivo DBC direto
require(parallel) # para executar as operações em múltiplos núcleos
require(tidyverse)
#####
# seleção dos arquivos
#####
# Uso de expressão regulares#
#####
```

```

arquivos <- list.files(path = '/datasus/SIHSUS/200801_/Dados', pattern = '^RD..2...\\.dbc$', full.names =
T, ignore.case = T)
arquivos <- list.files(path = '/datasus/SIHSUS/200801_/Dados', pattern = '^RD..19..\\.dbc$', full.names =
T, ignore.case = T)

importa_AIH <- function(base){
  aux <- read.dbc:::read.dbc(base, as.is=T)
  aux
  aux[,c('N_AIH', 'UF_ZI', 'DT_INTER', 'ANO_CMPT', 'MES_CMPT', 'RACA_COR', 'CEP', 'COD_IDADE', 'IDADE', 'M
ORTE', 'DIAG_PRINC', 'MARCA_UTI', 'UTI_MES_TO', 'DIAS_PERM', 'VAL_TOT')]
  aux <- subset(aux, DIAG_PRINC=='B974' | DIAG_PRINC=='J210' | DIAG_PRINC=='J205' |
DIAG_PRINC=='J121')
  return(aux)
}
#####
nucleos <- detectCores() - 1
clust <- makeCluster(nucleos)
aux <- parLapply(clust, arquivos, importa_AIH)
stopCluster(clust)
aih_vsr <- as_tibble(do.call(rbind, aux))
saveRDS(aih_vsr, file='aih_vsr19.rds')
aih4 <- aih_vsr |>
  left_join(aux2) |>
  mutate(cor = case_when(
    RACA_COR == '01' ~ 'Br',
    RACA_COR == '02' ~ 'Pt',
    RACA_COR == '03' ~ 'Pt',
    RACA_COR == '04' ~ 'Am',
    RACA_COR == '05' ~ 'In',
    TRUE ~ NA_character_
  )
) |>
group_by(decil_ibp) |>
summarise(pessoas = n(), mortes = sum(MORTE), mortalidade = 100*mortes/pessoas) |>
filter(mortalidade > 0)

```



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136