



PROJETO DE CARTA ACORDO

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA INTRODUÇÃO DA
VACINA DE VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO NO CALENDÁRIO
DE IMUNIZAÇÃO DE GESTANTES DO PROGRAMA NACIONAL
DE IMUNIZAÇÕES NO BRASIL**

Nome da Instituição beneficiária

Fundação Faculdade de Medicina

Coordenador Técnico da Instituição beneficiária

Patrícia Coelho de Soárez

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	3
1. ANTECEDENTES	3
Vírus Sincicial Respiratório (VSR)	3
1.1 Epidemiologia.....	3
1.2 Microbiologia	4
1.3 Clínica e Fisiopatologia.....	4
1.4 Tratamento	5
1.5 Perspectivas futuras.....	6
2. OBJETIVOS DO ESTUDO	7
3. JUSTIFICATIVA	8
4. RESULTADOS ESPERADOS	8
5. METODOLOGIA	9
6. ATIVIDADES	9
7. PRAZO DE EXECUÇÃO: 12 MESES	10
8. ORÇAMENTO	10
9. REFERÊNCIAS	11

INTRODUÇÃO

1. ANTECEDENTES

Vírus Sincicial Respiratório (VSR)

1.1 Epidemiologia

De janeiro a abril de 2022, aproximadamente 3,6 mil casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causados pelo vírus sincicial respiratório (VSR) foram registrados (1). A maior parte dos casos ocorreu em crianças menores de 4 anos de idade. Globalmente, o VSR é a principal causa de infecção do trato respiratório em lactentes e crianças pequenas e de hospitalizações durante o inverno no primeiro ano de vida (2). Além disso, sabe-se que há um maior número de complicações a longo prazo para crianças que foram hospitalizadas, como asma e episódios recorrentes de sibilância (3).

Entre 2015 e 2017, o VSR levou ao maior número de casos e óbitos por insuficiência respiratória aguda grave, em comparação com outros agentes etiológicos. O grupo mais acometido foram crianças entre 2 a 6 meses. Adultos e idosos também representam grupos em que há uma detecção crescente do VSR (4),(5).

Segundo o Boletim Infogripe da Fiocruz, que utiliza dados do Sistema de Informação da Vigilância Epidemiológica da Gripe (Sivep-Gripe) houve aumento

no número de internações de crianças por VSR em 15 estados no período de 19 a 25 de março de 2023.

Os fatores epidemiológicos mais comumente associados à gravidade do quadro de bronquiolite viral aguda pelo VSR incluem: prematuridade, tabagismo passivo, baixa idade, ausência de aleitamento materno, doenças cardíacas e pulmonares crônicas, além de polimorfismos genéticos (6).

1.2 Microbiologia

O Vírus Sincicial Respiratório (VSR) pertence à família Pneumoviridae (gênero orthopneumovirus) (7). São vírus de RNA de cadeia simples, polaridade negativa, não fragmentados e com dois sub-grupos A e B (8). Seu período de incubação varia entre 4 e 6 dias.

1.3 Clínica e Fisiopatologia

O vírus sincicial respiratório é transmitido de pessoa a pessoa por meio de gotículas respiratórias contaminadas. Os bebês prematuros, os portadores de doenças congênitas, de doenças pulmonares crônicas e de imunodeficiências formam os grupos de risco para formas graves.

A apresentação clínica geralmente é de um resfriado comum (espirros, tosse seca, febre baixa, dor de garganta e secreção nasal), com curso autolimitado, cujos sintomas se resolvem em poucos dias. A infecção também pode ser assintomática.

Em populações mais vulneráveis, como crianças de até 2 anos de idade e população de risco já mencionada, pode ocorrer progressão dos sintomas e da infecção para os bronquíolos e alvéolos, gerando um quadro de bronquiolite aguda, com febre alta, tosse intensa, dificuldade para respirar e cianose, que é o quadro clínico mais frequentemente associado ao VSR.

Os exames para investigação do quadro envolvem radiografia de tórax, pesquisa do vírus em amostras de sangue e secreção nasal (9).

1.4 Tratamento e Profilaxia

O tratamento é apenas sintomático, com medicamentos para aliviar febre e mal-estar. Não há vacina ou tratamento específico para grande parte das infecções causadas pelo VSR.

Pacientes que desenvolvem SRAG, com insuficiência respiratória, devem ser hospitalizados para receber suporte ventilatório e medicamentos como broncodilatadores e antibióticos.

Atualmente, a melhor profilaxia disponível é a imunização passiva com anticorpos monoclonais humanizados anti-VSR:(palivizumabe e niservimabe), administrada à criança de risco durante o período sazonal (no Brasil, de fevereiro a agosto, com variações conforme região do país). No SUS, o palivizumabe somente é indicado para lactentes prematuros, no primeiro ano de vida, e crianças menores de dois anos portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica ou com doença pulmonar crônica, que representam

um grupo restrito, uma vez que a maioria das hospitalizações ocorre em lactentes saudáveis. O niservimabe foi recentemente aprovado pela ANVISA.

1.5 Perspectivas futuras

Em agosto de 2023, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a vacina RSVpreF (Pfizer Inc.), em dose única, para gestantes para prevenir a doença do trato respiratório inferior (DTRI) associada ao VRS em bebês com menos de 6 meses de idade. Em setembro de 2023, a ACIP/CDC recomendou a vacinação sazonal com RSVpreF (ou seja, de setembro até o final de janeiro na maior parte dos Estados Unidos) para gestantes como uma dose única entre 32 e 36 semanas de gestação para a prevenção da DTRI associada ao VRS em bebês com menos de 6 meses de idade (10).

Está sob análise da ANVISA, o pedido de registro da vacina da empresa Pfizer contra o vírus sincicial respiratório para uso em gestantes e adultos de 60 anos ou mais, A vacina recombinante adjuvada da empresa GlaxoSmith Kline, para uso em adultos de 60 anos ou mais, foi aprovada em dezembro de 2023 (11). Ambas apresentam como antígeno a proteína F, da superfície viral, estabilizada na forma pré-fusão. A aprovação da vacina materna pela ANVISA depende da comprovação da qualidade, segurança e eficácia das vacinas mediante a apresentação de dados e estudos.

2. OBJETIVOS DO ESTUDO

a. Objetivo Principal:

- Desenvolver estudo de custo-efetividade da introdução da vacina de VSR no calendário de imunização da gestante do PNI, na perspectiva do Sistema de Saúde e da sociedade.

b. Objetivos Secundários:

- Revisar a literatura internacional e nacional dos estudos de avaliação econômica e de carga da doença relacionados ao vírus sincicial respiratório (VSR)
- Revisar os documentos, guias e boletins de vigilância epidemiológica disponíveis nos sítios da OPAS, Ministério da Saúde no Brasil e Secretarias de Estado da Saúde dos estados mais atingidos
- Desenvolver estimativas de utilização de recursos em saúde dos casos de bronquiolite, pneumonia e síndrome respiratória aguda grave (SRAG), causados pelo vírus sincicial respiratório (VSR) ocorridos no Brasil de 2019-2023;
- Desenvolver estimativas epidemiológicas (incidência, letalidade, taxa de hospitalização e complicações) dos casos de bronquiolite, pneumonia e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causados pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em menores de 1 ano no Brasil;
- Desenvolver estimativas de custos associados à doença e custos associados à vacinação, na perspectiva do Sistema de Saúde e da sociedade.

3. JUSTIFICATIVA

Estimativas epidemiológicas, de carga da doença dos casos de bronquiolite, pneumonia e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causados pelo vírus sincicial respiratório (VSR) e de custo-efetividade da introdução de uma vacina de VSR podem fornecer uma melhor compreensão dos benefícios econômicos de incluir essa vacina ou implementar outras estratégias para profilaxia da doença.

Estimativas de custo-efetividade de medidas preventivas para essa doença serão importantes para o planejamento das ações de vigilância em saúde e do Programa Nacional de Imunização do Sistema Único de Saúde no Brasil.

4. RESULTADOS ESPERADOS

- Revisão sistematizada da literatura internacional e nacional dos estudos de avaliação econômica e de carga da doença relacionados ao vírus sincicial respiratório (VSR)
- Relatório das estimativas epidemiológicas dos casos de bronquiolite, pneumonia e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causados pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em menores de 1 ano no Brasil; ocorridos no Brasil de 2019-2023;
- Relatório das estimativas de utilização de recursos casos de bronquiolite, pneumonia e síndrome respiratória aguda grave

(SRAG) causados pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em menores de 1 ano no Brasil; ocorridos no Brasil de 2019-2023;

- Relatório das estimativas de custo diretos médicos e não médicos dos casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causados pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em menores de 1 ano no Brasil; ocorridos no Brasil de 2019-2023;
- Modelo de Análise de custo-efetividade.

5. METODOLOGIA

Será conduzido um estudo de avaliação econômica completa, baseado em modelagem analítica para estimar o custo-efetividade da introdução da vacina de VSR, em dose única, para gestantes no Programa Nacional de Imunizações.

As estimativas epidemiológicas, de utilização de recursos e custos em saúde serão construídas a partir de dados secundários, disponíveis nos Sistemas de Informação em Saúde (SINAN, SIA-SUS, SIH-SUS, SIM). Os custos serão apresentados em reais de 2024.

6. ATIVIDADES

1. Revisão sistematizada da literatura internacional e nacional dos estudos de avaliação econômica e de carga da doença relacionados ao vírus sincicial respiratório (VSR)
2. Construção dos bancos de dados epidemiológicos
3. Desenvolvimento das estimativas epidemiológicas dos casos de bronquiolite, pneumonia e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causados pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em menores de 1 ano no

- Brasil; ocorridos no Brasil de 2019-2023, a partir de dados secundários disponíveis nos Sistemas de Informação em Saúde;
4. Construção dos bancos de utilização de recursos em saúde
 5. Montagem dos bancos de Autorização de Internação Hospitalar - AIH para o Brasil, período 2019-2023, incluindo download dos arquivos de AIH da plataforma do DATASUS e agregação dos dados por meses, estados da federação e total do Brasil, para cada um dos anos do período.
 6. Desenvolvimento das estimativas de utilização de recursos de saúde por casos de bronquiolite, pneumonia e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causados pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em menores de 1 ano ocorridos no Brasil de 2019-2023, a partir da revisão da literatura e de dados secundários disponíveis nos Sistemas de Informação em Saúde (SINAN, SIA-SUS, SIH-SUS);
 7. Desenvolvimento das estimativas de custo diretos médicos e não médicos dos casos de bronquiolite, pneumonia e síndrome respiratória aguda grave (SRAG) causados pelo vírus sincicial respiratório (VSR) em menores de 1 ano no Brasil; ocorridos no Brasil de 2019-2023;
 8. Desenvolvimento de estimativas do uso de palivizumabe no Brasil: doses administradas, cobertura e custos
 9. Desenvolvimento do modelo de Análise de custo-efetividade.

7. PRAZO DE EXECUÇÃO: 12 MESES

O estudo será conduzido em 12 meses.

8. ORÇAMENTO

O valor total para condução do estudo será de R\$212.762

9. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde [Internet]. [cited 2023 Nov 17]. Ministério da Saúde alerta para prevenção de bronquiolite e pneumonia em crianças. Available from: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2022/maio/ministerio-da-saude-alerta-para-prevencao-de-bronquiolite-e-pneumonia-em-criancas>
2. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet Lond Engl*. 1999 Aug 14;354(9178):541–5.
3. Diseases AC on I. Red Book (2012): Report of the Committee on Infectious Diseases [Internet]. American Academy of Pediatrics; 2012 [cited 2023 Nov 17]. Available from: <https://publications.aap.org/aapbooks/book/603/Red-Book-2012-Report-of-the-Committee-on>
4. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. *Clin Microbiol Rev*. 2000 Jul;13(3):371–84.
5. Luchsinger V, Piedra PA, Ruiz M, Zunino E, Martínez MA, Machado C, et al. Role of Neutralizing Antibodies in Adults With Community-Acquired Pneumonia by Respiratory Syncytial Virus. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Apr 1;54(7):905–12.
6. Alvarez AE, Marson FA de L, Bertuzzo CS, Arns CW, Ribeiro JD. Epidemiological and genetic characteristics associated with the severity of acute viral bronchiolitis by respiratory syncytial virus. *J Pediatr (Rio J)*. 2013 Nov 1;89(6):531–43.
7. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, Bozzola E, Coscia A, Lanari M, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021 Oct 2;47:198.
8. Gilman MSA, Liu C, Fung A, Behera I, Jordan P, Rigaux P, et al. Structure of the Respiratory Syncytial Virus Polymerase Complex. *Cell*. 2019 Sep 19;179(1):193-204.e14.
9. Estofolete CF, Banho CA, Verro AT, Gandolfi FA, dos Santos BF, Sacchetto L, et al. Clinical Characterization of Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults: A Neglected Disease? *Viruses*. 2023 Sep;15(9):1848.
10. Fleming-Dutra KE. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023.

MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report [Internet]. 2023;72(41).
Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7241e1.htm>

11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa [Internet]. [cited 2024 Mar 24]. Anvisa aprova registro de primeira vacina para bronquiolite. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2023/anvisa-aprova-registro-de-primeira-vacina-para-bronquiolite>