

PESQUISA ORIGINAL

Fórmula de aminoácidos como uma nova estratégia para o diagnóstico da alergia ao leite de vaca em lactentes: é custo-efetiva?

Mauro Batista de Morais^a, José Vicente Spolidoro^{b,c}, Mário César Vieira^{d,e}, Ary Lopes Cardoso^f, Otavio Clarkg, Alvaro Nishikawa^g e Ana Paula Moschione Castro^f

^aEscola Paulista de Medicina, São Paulo, Brasil; ^bEscola de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre, Brasil; ^cHospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, RS, Brasil; ^dEscola de Medicina - Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba, Brasil; ^eHospital Pequeno Príncipe, Curitiba, Brasil; ^fInstituto da Criança, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil; ^gEvidências - Kantar Health Company, Campinas, Brasil

RESUMO

Objetivos: Estimar a relação custo-efetividade de uma nova estratégia que utiliza uma fórmula de aminoácidos na dieta de exclusão de lactentes com suspeita de alergia ao leite de vaca (ALV).

Materiais e métodos: Esse estudo farmacoeconômico foi desenvolvido sob a perspectiva do Sistema Público de Saúde Brasileiro. A nova estratégia propõe a utilização de uma fórmula de aminoácidos na dieta de exclusão diagnóstica de lactentes (≤ 24 meses) com suspeita de ALV. O racional é que os lactentes que não respondem à fórmula de aminoácidos não apresentam ALV. Os pacientes que apresentam o teste de provocação oral positivo recebem uma dieta de exclusão terapêutica baseada no Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar. Essa abordagem foi comparada às atuais recomendações do Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar. Um modelo de decisão foi elaborado usando o software TreeAge Pro 2012. Os dados inseridos no modelo foram baseados em uma revisão da literatura e nas opiniões de um painel de especialistas. Foi realizada análise de sensibilidade univariada da razão de custo-efetividade incremental.

Resultados: O custo médio por paciente da nova estratégia com a fórmula de aminoácidos foi de R\$ 3.341,57, enquanto o custo da estratégia do Consenso Brasileiro atual foi de R\$ 3.641,08. O número médio de dias sem sintomas, por paciente, que foi utilizado como um indicador de efetividade foi de 900,6 e 875,7 dias, respectivamente. A nova estratégia é, portanto, dominante. Na análise de sensibilidade, a dominância foi mantida com a variação dos parâmetros.

Limitações: Na ausência de informações na literatura, algumas premissas foram definidas por um painel de especialistas.

Conclusões: A nova estratégia, que utiliza uma fórmula de aminoácidos na dieta de exclusão diagnóstica seguida de teste de provocação oral, é uma abordagem farmacoeconômica dominante, que apresenta menor custo e maior número de dias sem sintomas.

ARTIGO

Recebido em 5 maio de 2016
Aceito em 7 de julho de 2016
Publicado online em 20 de julho de 2016

PALAVRAS-CHAVE

Avaliação da relação custo-efetividade, diagnóstico, fórmula para lactentes, hipersensibilidade a leite, economia da saúde

KEYWORDS

Cost-effectiveness evaluation; diagnosis; infant formula; milk hypersensitivity; Health economics

Introdução

A alergia ao leite de vaca (ALV) tem um impacto econômico significativo sobre os recursos de atenção à saúde públicos e privados. No entanto, apenas alguns artigos recentes avaliaram o tratamento da ALV, a partir de uma perspectiva econômica¹⁻⁷. A apresentação clínica da ALV é variável, e nenhuma de suas manifestações clínicas é patognomônica. Portanto, os sintomas da ALV poderiam imitar os de outros transtornos, incluindo a doença do refluxo gastroesofágico, a cólica infantil, a diarreia crônica, a constipação, a doença metabólica e as infecções intestinais⁸⁻¹³. Uma dieta de exclusão do leite de vaca que é seguida de melhora clínica e um teste de provocação oral positivo são a melhor estratégia para se diagnosticar a ALV⁸⁻¹³. Vários consensos definem o tipo de fórmula substituta que deveria ser usada em lactentes com suspeita de ALV⁸⁻¹⁴. Semelhante a essas diretrizes, o Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar⁹ recomenda que a primeira opção a ser utilizada como uma dieta de exclusão diagnóstica para lactentes não amamentados com leite materno seja uma fórmula extensamente hidrolisada ou uma fórmula de

proteína de soja, em lactentes com mais de seis meses de idade que apresentem ALV mediada por IgE⁹.

As fórmulas extensamente hidrolisadas são hipoalergênicas. Elas e as fórmulas à base de soja não são totalmente isentas de alérgenos, portanto, a recuperação total não é alcançada em todos os pacientes¹⁵⁻¹⁷. Como resultado, as fórmulas poderiam necessitar de trocas, o que prolongaria o período sintomático e o processo de diagnóstico. No entanto, as fórmulas de aminoácidos são livres de alérgenos e são toleradas por todos os lactentes com ALV^{8,9,12,18,19}. Portanto, as fórmulas de aminoácidos promovem a melhora clínica em todos os pacientes alérgicos, o que permite excluir um diagnóstico de ALV mais cedo nos pacientes que não respondem à terapia^{12,18}. No entanto, devido ao custo mais elevado dessas fórmulas, normalmente elas são reservadas para casos mais graves ou para pacientes que não conseguem tolerar as fórmulas extensamente hidrolisadas e/ou à base de soja^{10,13,19}.

O presente estudo farmacoeconômico foi realizado com base nas seguintes premissas: (1) em geral, o consenso sobre a ALV

recomenda usar primeiro fórmulas extensamente hidrolisadas (eficácia \cong 90%) antes de substituí-las por fórmulas de aminoácidos (eficácia \cong 100%) nos casos graves e em pacientes que não respondem às fórmulas extensamente hidrolisadas⁸⁻¹⁴; e (2) a falta de resposta a uma fórmula de aminoácidos (FAA) torna improvável o diagnóstico de ALV^{12,18}. Assim, o objetivo desse estudo foi estimar a relação custo-efetividade de se implementar uma nova estratégia em que uma fórmula de aminoácidos é usada, em vez de fórmulas extensamente hidrolisadas ou à base de soja como dieta de exclusão diagnóstica em lactentes com suspeita de ALV. Essa abordagem foi comparada às recomendações do Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar⁹.

Métodos

Desenho do estudo

Esse estudo farmacoeconômico foi desenvolvido a partir da perspectiva do Sistema Público de Saúde Brasileiro ("Sistema Único de Saúde – SUS") para avaliar a relação custo-efetividade de uma nova estratégia, em que uma fórmula de aminoácidos é utilizada como dieta de exclusão diagnóstica seguida de um teste de provocação oral para a confirmação diagnóstica. Os pacientes com um teste positivo passaram a receber uma fórmula extensamente hidrolisada ou de soja, com a qual completaram seis meses de uma dieta de exclusão terapêutica, com base no Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar⁹. Nas dietas de exclusão terapêutica, as fórmulas de aminoácidos são atualmente recomendadas apenas para pacientes intolerantes às fórmulas extensamente hidrolisadas. Novos testes são realizados a cada seis meses para determinar se a tolerância ao leite de vaca foi alcançada. A estratégia proposta utiliza uma fórmula de aminoácidos como dieta de exclusão diagnóstica seguida de um teste de provocação oral para o diagnóstico. Os resultados do uso dessa estratégia foram comparados aos resultados obtidos seguindo-se as recomendações do Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar⁹. Os dados inseridos no modelo se basearam em uma revisão da literatura e nas opiniões de um painel de especialistas. Somente os custos diretos foram considerados. Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada da razão de custo-efetividade incremental.

Modelo de decisão

Um modelo de decisão foi construído usando o software TreeAge Pro 2012 (TreeAge Software, Inc., Williamstown, MA), uma ferramenta de modelagem que é aceita pela comunidade científica e agências regulatórias como uma plataforma de modelagem padrão que suporta análises de custo-efetividade. Foram construídas duas árvores de decisão: uma para a prática atual, que segue o Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar⁹ e outra para a nova estratégia, que utiliza a fórmula de aminoácidos como dieta de exclusão diagnóstica seguida de um teste de provocação oral (figura 1). O Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar é a principal referência para o fornecimento de fórmulas por parte do sistema público de saúde brasileiro. Esse consenso⁹ recomenda oito semanas de uma dieta de exclusão diagnóstica com uma fórmula extensamente hidrolisada ou de soja antes do teste de provocação oral.

Como as fórmulas de aminoácidos podem aliviar os sintomas em apenas duas semanas¹⁶, estimou-se que um período de quatro semanas com uma dieta de exclusão diagnóstica e com a fórmula de aminoácidos seria eficaz na maioria dos pacientes²⁰. Essa suposição foi consistente com as diretrizes práticas do

Comitê de Gastroenterologia ESPGHAN (*ESPGHAN GI Committee*), que foram publicadas em 2012¹².

O fluxo de cuidados adotado para lactentes com suspeita de ALV nos modelos farmacoeconômicos é descrito no Material Complementar 1. Na prática atual, de acordo com o consenso brasileiro, um teste de provocação oral é realizado nos pacientes que apresentam alívio sintomático após oito semanas de tratamento com uma dieta de exclusão⁹. No caso de um teste de provocação negativo (isto é, sem a recorrência dos sintomas ao longo de 14 dias), o paciente é excluído do modelo. No caso de um teste positivo (isto é, com a recorrência dos sintomas em qualquer momento), é confirmado um diagnóstico de ALV. A dieta de exclusão terapêutica é reintroduzida com a mesma fórmula que foi previamente tolerada (fórmula de soja, fórmula extensamente hidrolisada ou fórmula de aminoácidos). O teste de provocação oral é, então, repetido a cada seis meses até 36 meses de idade para determinar se a tolerância ao leite foi alcançada. Se um desses testes produzir um resultado negativo, o paciente é excluído do modelo.

A nova estratégia para a obtenção de diagnósticos utilizando uma fórmula de aminoácidos difere do consenso brasileiro apenas em relação à sua duração e tipo de fórmula utilizada na dieta de exclusão diagnóstica. Com essa nova estratégia, a fórmula utilizada na dieta de exclusão diagnóstica consistiu em uma fórmula de aminoácidos por quatro semanas ao invés de oito, sendo esta última duração a recomendada pelo consenso brasileiro. Após a utilização da fórmula de aminoácidos como dieta de exclusão diagnóstica por quatro semanas, o teste e a dieta de exclusão terapêutica (nos pacientes com diagnóstico confirmado) foram aplicados de acordo com o consenso brasileiro⁹.

Os dados inseridos no modelo foram obtidos a partir das evidências publicadas na literatura médica. Na ausência de dados publicados, foram incluídas as opiniões de um painel de especialistas em pediatria, alergia, gastroenterologia e nutrição. Apenas os lactentes não amamentados com leite materno foram incluídos, porque não são necessárias fórmulas hipoalergênicas quando a amamentação com leite materno está disponível.

A prevalência de suspeita de ALV foi de 6,7%²¹. Vinte e três por cento dos lactentes foram amamentados com leite materno e, portanto, excluídos²¹. A simulação da árvore de decisão incluiu uma população que foi acompanhada até atingir os três anos de idade, considerando-se a porcentagem elevada de pacientes que são tolerantes à proteína do leite de vaca (87%) com essa idade²¹. As características clínicas e epidemiológicas utilizadas nesse estudo farmacoeconômico são descritas na tabela 1.

Tendo-se em vista os múltiplos diagnósticos diferenciais possíveis e a ausência de sintomas patognomônicos⁸⁻¹³, apenas um terço dos casos suspeitos resulta em um diagnóstico confirmado de ALV^{18,21}. Os dois terços restantes dos pacientes poderiam apresentar o seguinte: (1) melhora enquanto recebem a dieta de exclusão, mas sem a confirmação de um diagnóstico de ALV durante o teste de provocação oral; ou (2) ausência de resposta durante a dieta de exclusão diagnóstica. Visto que a literatura não é clara quanto às proporções desses dois resultados que seriam de se esperar, um valor de 50% foi adotado pelo painel de especialistas com base em estudos realizados no Brasil³² e nos Países Baixos¹⁸.

Um período de sintomas foi calculado para a inserção dos dados de custos, incluindo o tratamento medicamentoso e as consultas médicas. Nessa estimativa, assumimos que um

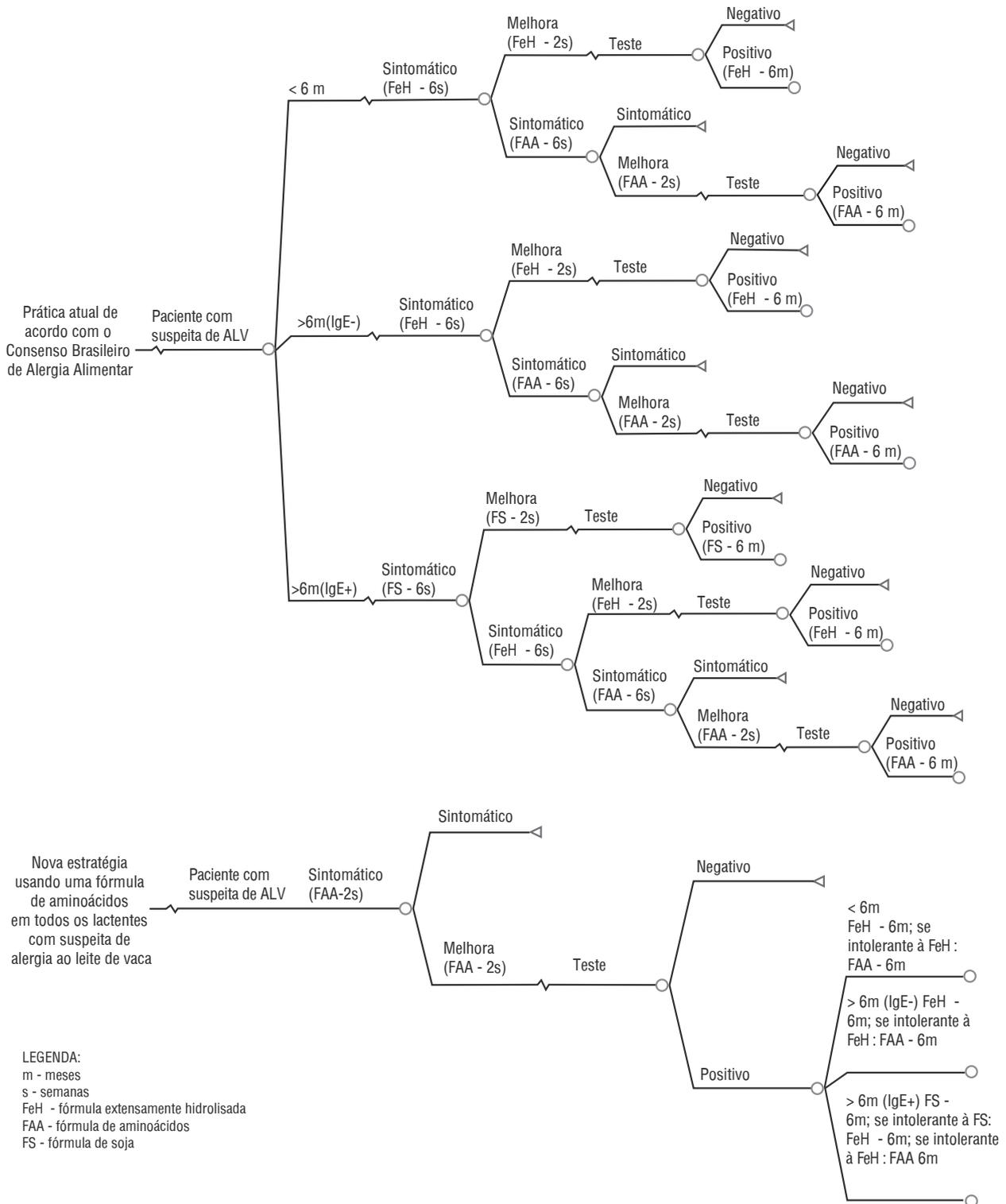


Figura 1. Árvore de decisão mostrando a estratégia utilizada para o tratamento de lactentes com suspeita de alergia ao leite de vaca de acordo com o Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar e a nova estratégia, que utilizou uma fórmula de aminoácidos na dieta de exclusão diagnóstica.

período de 14 dias cobriria o alívio dos sintomas nos pacientes com uma resposta bem-sucedida à dieta de exclusão^{12,16,20} em ambas as árvores de decisão. A duração dos sintomas também foi importante para o cálculo do tempo sem sintomas, que foi considerado o resultado mais importante.

Com base nas opiniões do painel de especialistas, a frequência das consultas médicas foi estabelecida em duas consultas

por mês para os pacientes sintomáticos, e uma por mês para os pacientes não sintomáticos.

Foram considerados apenas os custos diretos (isto é, dos medicamentos, hospitalizações, consultas médicas, exames laboratoriais e fórmulas). Os valores foram baseados em um estudo epidemiológico nacional, que abrangeu todas as cinco regiões do Brasil²², e em outros dados publicados. Esses dados foram complementados

pelas opiniões do painel de especialistas. O pagamento integral por parte do sistema público de saúde foi considerado (tabela 2).

Os preços das fórmulas hipoalergênicas (tabela 2) corresponderam às compras do governo (licitações públicas) realizadas em 2012 e 2013. O custo em reais brasileiros (R\$) de cada lata de soja, da fórmula extensamente hidrolisada e da fórmula de aminoácidos foi de R\$ 18,50, R\$ 85,18 e R\$ 166,57, respectivamente (1,00 dólar americano = R\$ 2,30)³⁴. O consumo semanal assumido para os pacientes com idade entre 0-6 meses (1,6 latas/semana = 640 g) e 6-24 meses (2,1 latas/semana = 840 g) se baseou nas necessidades energéticas e na ingestão diária estimada de leite materno³⁵.

Os preços dos medicamentos foram coletados do banco de custos do Ministério da Saúde³⁴, a partir do qual obtivemos os preços médios publicados. Todos os demais valores financeiros foram obtidos a partir do sistema brasileiro de gerenciamento de medicamentos e procedimentos (SIGTAP - Sistema de

Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do Sistema Único de Saúde)³³. Para calcular as dosagens do medicamento, o peso corporal foi definido como 6 kg para os lactentes com menos de seis meses de idade e 8,8 kg para os lactentes mais velhos.

Resultado

A razão de custo-efetividade incremental resultante foi demonstrada como o custo por período de tempo sem sintomas clínicos. À luz das diretrizes brasileiras para avaliações econômicas, uma taxa de desconto de 5% foi aplicada aos custos e resultados, porque o prazo foi maior que um ano. Os índices monetários são relatados na moeda local (real brasileiro, 2014).

A população brasileira total de lactentes (com até 24 meses de idade) em 2014 era de 4.586.658, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística³⁶. A prevalência de suspeita de ALV era de 6,7%. Desses pacientes, 23,0% foram excluídos por serem amamentados exclusivamente com leite materno. Portanto, o número de lactentes com suspeita de ALV foi estimado como sendo de 236.626 lactentes por ano.

Análise de sensibilidade

Foi realizada uma análise de sensibilidade univariada para esclarecer a incerteza inerente aos parâmetros do modelo. As únicas variáveis clínicas e de custo associadas à nova estratégia diagnóstica (utilizando a fórmula de aminoácidos) foram remodeladas com base nos valores mínimos e máximos estimados. As variáveis foram movidas para cima e para baixo dentro de um intervalo de 25%, com exceção da eficácia clínica e da fórmula, que tinha um intervalo de 10%.

Resultados

A tabela 3 mostra os resultados clínicos e econômicos detalhados do uso de ambas as estratégias em lactentes com

Tabela 1. Dados clínicos e epidemiológicos utilizados para construir o modelo de decisão.

Parâmetro	Valor	Referência
Incidência de lactentes com suspeita de ALV	6,7/100 lactentes/ ano	21
Incidência de lactentes com ALV confirmada	2,2/100 lactentes/ ano	21
Aleitamento materno em lactentes com ALV	23%	21
Idade por ocasião da admissão no modelo		
< 6 meses	50%	22
6-24 meses	50%	
Taxa de sucesso da fórmula		
Aminoácidos	100%	8,9,12,18,19,23,24
Extensamente hidrolisada	90%	10,12,25-28
Soja	86%	12,13,29-31
Desenvolvimento de tolerância oral à proteína do leite de vaca		
Aos 12 meses	56%	21
Aos 24 meses	77%	
Proporção de ALV mediada por IgE	54%	21
Proporção de crianças com um diagnóstico confirmado de ALV após o teste de provocação	50%	18,32

ALV, alergia ao leite de vaca.

Tabela 2. Custos unitários dos recursos (Moeda: real brasileiro, 1R\$ = 2,3 dólares americanos).

Recurso	Uso do recurso	Custo total
Fórmula de aminoácidos	< 6 meses (2,1 latas/semana)	R\$ 349,80/ semana ^a
	> 6 meses (1,6 latas/semana)	R\$ 266,51/ semana ^a
Fórmula extensamente hidrolisada	< 6 meses (2,1 latas/semana)	R\$ 178,88/ semana ^a
	> 6 meses (1,6 latas/semana)	R\$ 136,29/ semana ^a
Fórmula de soja	> 6 meses (1,6 latas/semana)	R\$ 29,60/ semana ^a
Consultas médicas	Sintomático (2/mês) (opinião do painel de especialistas)	R\$ 20,00/ mês ^b
	Assintomático (1/mês) (opinião do painel de especialistas)	R\$ 10,00/ mês ^b
Teste de provocação oral sob supervisão médica no hospital	100% dos testes de provocação oral de acordo com a opinião do painel de especialistas e as recomendações do consenso brasileiro	R\$ 190,52 ^b
IgE específica à proteína do leite de vaca	54,0% dos pacientes (incidência de alergia alimentar mediada por IgE) ¹⁹	R\$ 1,77 ^b
Colonoscopia	1,8% dos pacientes sem melhora clínica após as primeiras seis semanas realizando uma dieta de exclusão (opinião do painel de especialistas)	R\$ 122,66 ^b
Radiografia com contraste de bário do esôfago, estômago e duodeno	10,0% dos pacientes sem melhora clínica após as primeiras seis semanas realizando uma dieta de exclusão (opinião do painel de especialistas)	R\$ 35,22 ^b
Medicamentos para vômito e refluxo gastroesofágico ^d	53,5% (pacientes sintomáticos com vômito e refluxo esofágico) ¹⁰	R\$ 6,83 (< 6 meses) e R\$ 11,41 (> 6 meses) ^c
	18,2% (pacientes sintomáticos com sintomas cutâneos) ¹⁰	R\$ 3,62 (< 6 meses) e R\$ 3,62 (> 6 meses) ^c

^a Preço de compra em licitação pública regular.

^b SIGTAP: Sistema de gerenciamento de medicamentos e procedimentos, SIFTAP-SUS33.

^c Banco de custos de saúde (BCS) do Ministério da Saúde³⁴.

^d Domperidona (2,5 ml/ 10 kg, três vezes/ dia) e ranitidina (4 mg/ kg, duas vezes/ dia).

^e Acetato de hidrocortisona e hidroxizina (0,7 mg/ kg, três vezes/ dia).

Tabela 3. Relação de custo-efetividade de acordo com a média da coorte utilizada no modelo.

	Custos totais (em real brasileiro)	Dias livres de sintomas até 36 meses de idade (dias)
Prática atual de acordo com o Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar	R\$ 3.641,08	875,7
Nova estratégia usando uma fórmula de aminoácidos na dieta de exclusão diagnóstica	R\$ 3.341,57	900,6
Incremental	-R\$ 299,51	24,9

suspeita de ALV. A nova estratégia de uso de uma fórmula de aminoácidos na dieta de exclusão diagnóstica teve um custo menor do que o plano de tratamento clínico que seguiu o Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar. A análise da duração do período sintomático também revelou vantagens. Portanto, a nova estratégia de uso de uma fórmula de aminoácidos na dieta de exclusão diagnóstica seguida de um teste de provocação oral foi dominante (isto é, teve custos mais baixos e maior efetividade).

A nova estratégia foi associada a um período sintomático mais curto (24,9 dias) e a custos menores (R\$ 299,51 por paciente). Com a expectativa de que, a cada ano, 236.626 lactentes brasileiros com suspeita de ALV precisariam de tratamento até os três anos de idade, a economia financeira chegaria a R\$ 70.871.853,00 se todos os lactentes com suspeita de ALV recebessem assistência médica no sistema público de saúde. Além disso, o número de dias sem sintomas aumentaria de 207.213.388 para 213.105.375 dias. Outras possíveis economias, como a economia de dias de trabalho, melhora da qualidade de vida e outras variáveis, não foram analisadas no modelo. Em ambos os modelos, a fórmula substituta (de soja, extensamente hidrolisada ou de aminoácidos) representou ~95% do custo total, enquanto os exames laboratoriais, as consultas e os testes de provocação oral foram responsáveis por ~5% dos custos totais. Os medicamentos representaram menos de 0,5% dos custos totais (Material Complementar 2).

A análise de sensibilidade (univariada e unidirecional) demonstrou que os custos foram mais sensíveis às seguintes alterações: (1) a probabilidade de melhora nos indivíduos alimentados com uma fórmula de aminoácidos nos quais a ALV não estava confirmada, (2) a probabilidade de melhora nos indivíduos alimentados com uma fórmula extensamente hidrolisada com ALV confirmada e (3) o custo das fórmulas extensamente hidrolisadas. Portanto, a eficácia de ambas as fórmulas e o custo da fórmula hidrolisada foram os parâmetros que exerceram o maior impacto sobre os custos finais. No entanto, a análise de sensibilidade mostrou que a nova estratégia gerou economia de custos, mesmo quando os parâmetros variaram, e proporcionou um forte benefício para os pacientes. A representação gráfica da análise de sensibilidade é apresentada no Material Complementar 3.

Discussão

Nosso estudo desenvolveu um modelo farmacoeconômico para avaliar a relação custo-efetividade de uma nova estratégia para o tratamento de lactentes com suspeita de ALV. Essa estratégia emprega uma fórmula de aminoácidos na dieta de exclusão diagnóstica. O modelo se baseou na literatura publicada, bem como nas opiniões de um painel de especialistas. Essa nova estratégia resultaria em custos diretos mais baixos e proporcionaria mais dias livres de sintoma do que a

estratégia recomendada pelo Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar⁹. A nova estratégia é, portanto, dominante, com base no ponto de vista farmacoeconômico. Segundo é de nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo farmacoeconômico que analisa o uso de uma fórmula de aminoácidos na dieta de exclusão diagnóstica.

A premissa principal do nosso modelo é que uma melhora dos sintomas após quatro semanas de uma dieta de exclusão diagnóstica apoia uma suspeita clínica de ALV. Ao assumir, em nosso modelo, que todos os pacientes com ALV melhorariam após quatro semanas de tratamento com uma fórmula de aminoácidos, abordamos fortemente os resultados apresentados por Dupont *et al.*³⁷. Em seus estudos, eles avaliaram os papéis das fórmulas de aminoácidos espessadas (*thickened amino acid formula*; TAAF) ou regulares (*regular amino acid formula*; RAAF) em pacientes com ALV que não responderam à fórmula extensamente hidrolisada. Eles relataram que, após um mês, houve uma resolução completa do sintoma principal da ALV em 61,9% e 51,5% dos lactentes nos grupos com TAAF e RAAF, respectivamente³⁷. Após três meses, o sintoma alérgico dominante havia desaparecido em 76,2% dos lactentes no grupo com TAAF e em 51,5% dos lactentes no grupo com RAAF³⁸. No entanto, após um mês de tratamento, 96% dos pacientes apresentaram uma melhora parcial, e esses pacientes foram mantidos em tratamento com a fórmula de aminoácidos até o final do período de estudo (três meses de tratamento)³⁷. Esses achados confirmam a premissa apresentada no nosso modelo, isto é, que o uso da fórmula de aminoácidos leva à melhora clínica em quase todos os pacientes com suspeita de ALV.

Poucos estudos foram publicados sobre os aspectos farmacoeconômicos do tratamento da ALV e eles têm apresentado a tendência de explorar diferentes cenários de acordo com as características específicas dos sistemas de saúde dos países nos quais os estudos foram realizados¹⁻⁷. Na maioria deles, como em nosso estudo, o modelo foi construído com base nas informações obtidas a partir da literatura e/ou opiniões de um painel de especialistas. Dois estudos do Reino Unido são possíveis exceções^{3,4}. Esses estudos^{3,4} extraíram as informações de um banco de dados em que a informação foi inserida por clínicos gerais (*"The Health Improvement Network"*, THIN).

O primeiro estudo³ que utilizou a base de dados THIN revelou que 60% de todos os lactentes foram tratados com fórmula de soja, 18% foram tratados com fórmula extensamente hidrolisada e 3% foram tratados com uma fórmula de aminoácidos. Essa proporção de estratégias de tratamento clínico não é consistente com as diretrizes atuais para o tratamento da ALV. Outra característica desses estudos foi a ausência de obtenção de uma confirmação diagnóstica por meio de um teste de provocação oral. A inclusão do teste de provocação para o diagnóstico de alergia ao leite de vaca no modelo farmacoeconômico de nosso estudo seguiu as recomendações descritas em vários consensos⁸⁻¹³. Se o diagnóstico correto não for estabelecido usando o teste de

provocação, os custos associados às fórmulas especiais aumentam consideravelmente, porque todos os lactentes com suspeita de alergia ao leite de vaca são alimentados com uma fórmula especial até que tenham pelo menos um ano de idade.

O segundo estudo⁴, que usou o banco de dados THIN, avaliou a relação custo-efetividade de usar uma fórmula extensamente hidrolisada em comparação ao uso de uma fórmula de aminoácidos como a primeira linha de tratamento para a ALV a partir da perspectiva do Serviço Nacional de Saúde (*National Health Service*) do Reino Unido. Nesse estudo, o custo incremental de iniciar o tratamento com uma fórmula de aminoácidos, em vez de uma fórmula extensamente hidrolisada, representou uma necessidade de custo adicional de quatro consultas médicas e um aumento de 147% do custo da fórmula em si⁴. Os autores também destacaram o fato de que poucos pacientes foram submetidos a um teste de provocação oral⁴. Essa limitação tem sido discutida na literatura³⁹. Ao avaliar esses resultados, deve ser considerado o fato de que os lactentes com ALV não foram randomizadas para receber ambos os tipos de fórmula. Portanto, é possível especular que a fórmula de aminoácidos foi prescrita aos pacientes com manifestações clínicas mais graves, apesar das semelhanças nos dados de admissão entre os pacientes. Outro aspecto interessante que poderia ter influenciado os resultados da avaliação econômica que foi realizada no estudo do Reino Unido⁴ foi que os pacientes que receberam uma fórmula de aminoácidos e não apresentaram uma recuperação clínica permaneceram no modelo até o final do período de observação. Adicionalmente, o custo dos antagonistas dos receptores H₂ ou inibidores da bomba de prótons foi adicionado nesses modelos, o que possivelmente aumentou os custos. A falta de resposta a uma fórmula de aminoácidos e uma dieta de exclusão completa do leite de vaca deveriam excluir um diagnóstico de ALV^{12,18,39}. Assim, outras causas que poderiam explicar as manifestações clínicas observadas devem ser investigadas.

Publicações recentes avaliaram o impacto farmacoeconômico e o possível efeito da adição de *Lactobacillus rhamnosus* GG⁴⁰ às fórmulas contendo caseína extensamente hidrolisada em apoio ao desenvolvimento da tolerância imunológica em pacientes nos sistemas de saúde da Itália⁵, Espanha⁶ e EUA⁷. Entretanto, de acordo com os autores, um estudo randomizado e controlado deve ser realizado em crianças que recebem uma fórmula contendo probióticos antes que as conclusões desses artigos possam ser confirmadas⁵⁻⁷.

Além da prescrição inicial da fórmula de aminoácidos em nosso modelo farmacoeconômico, consideramos o teste de provocação oral como sendo muito importante. Os pacientes que não apresentaram melhora clínica foram excluídos do modelo, porque um diagnóstico de ALV podia ser eliminado nesses pacientes. É digno de nota que para que qualquer dieta de exclusão seja bem-sucedida — para diagnosticar ou tratar a ALV — é importante que as proteínas do leite de vaca sejam completamente excluídas da dieta, incluindo os itens alimentares complementares.

Deve-se ressaltar que, se o teste de provocação oral não fosse realizado após quatro semanas da realização da dieta de exclusão diagnóstica para confirmar o diagnóstico, uma proporção importante dos pacientes teria sido mantida no modelo, o que teria aumentado os custos decorrentes da necessidade de manter esses pacientes em tratamento com fórmulas especiais e realizar consultas médicas adicionais. Além disso, esses pacientes não seriam avaliados

para determinar as causas adicionais de suas manifestações clínicas. Assim, ao considerar essas análises farmacoeconômicas, os custos associados às fórmulas especiais, assistência médica e exames diagnósticos e a falta de confirmação diagnóstica por meio do teste de provocação oral devem ser considerados. Portanto, ao tratar lactentes com suspeita de ALV, é essencial realizar um teste de provocação oral.

Nossos e outros estudos¹⁻⁷ que exploraram a farmacoeconomia da ALV têm algumas limitações. A estratégia proposta de usar a FAA para diagnosticar a ALV é nova, e não encontramos estudos anteriores adequados com os quais comparar os resultados. Além disso, algumas das premissas desse estudo foram estabelecidas por um painel de especialistas, visto que não havia dados disponíveis na literatura. A análise de sensibilidade univariada mostrou que essa nova estratégia é uma abordagem farmacoeconômica superior, que tem um custo menor e resulta em um número maior de dias sem sintomas do que o plano de tratamento clínico atualmente sugerido pelo Consenso Brasileiro de Alergia Alimentar. Além disso, nossa análise não incluiu uma avaliação do impacto da dieta sobre a qualidade de vida ou a melhora do bem-estar geral dos lactentes com ALV ou de seus pais. Não foram incluídas mudanças no comportamento do paciente e os custos sociais, como o absenteísmo do trabalho por parte do cuidador ou as despesas relacionadas às viagens ao hospital e às clínicas, porque esses fatores estavam além do escopo dessa investigação. Consequentemente, esse estudo possivelmente subestimou o ônus que a ALV impõe à sociedade como um todo.

A possibilidade de apresentar uma reação às fórmulas de proteínas extensamente hidrolisadas poderia ser maior nas reações não mediadas por IgE, que poderiam atingir uma prevalência de 29%^{15,16}, do que nas reações mediadas por IgE, que afetam de 2-10% dos pacientes^{16,17}. Em nosso modelo farmacoeconômico, utilizamos 10% como o valor dessas reações, pois esse valor foi mencionado em consensos importantes^{10,12}. Estudos futuros poderiam ser capazes de avaliar as possíveis diferenças farmacoeconômicas que estão associadas a cada tipo de ALV.

Para os pais de uma criança, poderia não fazer sentido mudar de uma fórmula de aminoácidos para outra opção, que traz o risco de recorrência dos sintomas da ALV. Além disso, a criança poderia recusar a proteína extensamente hidrolisada ou a fórmula à base de soja por causa de seu sabor, ou, ainda, os pais poderiam relatar o aparecimento de sintomas fictícios. No entanto, não há relatos publicados sobre a frequência desses comportamentos para justificar sua inclusão em nossas suposições. Portanto, em nosso modelo farmacoeconômico prevaleceu a perspectiva da saúde pública e a abordagem escolhida foi a transição de todos os pacientes com ALV confirmada para fórmulas menos dispendiosas, deixando a fórmula de aminoácidos apenas para os pacientes que apresentaram recorrência das manifestações clínicas ao utilizar outras alternativas.

A diferença mais significativa na análise de sensibilidade foi associada a uma variável que foi recomendada pelo painel de especialistas. No entanto, apesar dessas limitações, a análise de sensibilidade univariada indicou fortemente que a estratégia de usar uma fórmula de aminoácidos era superior à estratégia proposta como prática recomendada no consenso brasileiro em todas as circunstâncias. Portanto, deveria ser realizada uma avaliação geral dos custos ao invés de apenas o preço unitário das fórmulas especiais para avaliar o impacto econômico da ALV⁴¹.

Conclusão

Em conclusão, os resultados desse estudo demonstraram que uma estratégia de diagnóstico que usa uma fórmula de aminoácidos seguida de um teste de provocação oral oferece economia de custos e reduz a duração do período sintomático, uma vez que a ALV seja diagnosticada, ou permite que a ALV seja excluída mais cedo. Tendo essa diferença em mente, um tratamento eficaz pode ser estabelecido durante um período de tempo mais curto, o que reduz as despesas e encurta a duração dos sintomas. A exclusão mais inicial de um diagnóstico de ALV em um subgrupo de lactentes também permite que a investigação de outras doenças ocorra. Esses achados apoiam coletivamente o uso de fórmulas de aminoácidos na dieta de exclusão diagnóstica seguida de um teste de provocação oral para a ALV como uma estratégia dominante tanto do ponto de vista clínico quanto do farmacoeconômico.

Transparência

Declaração de financiamento

Esse estudo foi financiado pela Support Advanced Medical Nutrition, uma empresa do grupo Danone.

Declaração de relações financeiras/outras

MBM, JVS, MCV, ALC e APMC são consultores e palestrantes da Support Advanced Medical Nutrition. OC e AN são funcionários da Evidências, uma empresa especializada em Farmacoeconomia que foi contratada pela Support Advanced Medical Nutrition para desenvolver esse modelo farmacoeconômico. Os participantes da revisão por pares do JME desse artigo não têm relações financeiras relevantes ou outras a declarar.

Referências

1. Guest JF, Valovirta E. Modelling the resource implications and budget impact of new reimbursement guidelines for the management of cow milk allergy in Finland. *Curr Med Res Opin* 2008;24:1167-77
2. Sladkevicius E, Guest JF. Budget impact of managing cow milk allergy in the Netherlands. *J Med Econ* 2010;13:273-83
3. Sladkevicius E, Nagy E, Lack G, et al. Resource implications and budget impact of managing cow milk allergy in the UK. *J Med Econ* 2010;13:119-28
4. Taylor RR, Sladkevicius E, Panca M, et al. Cost-effectiveness of using an extensively hydrolysed formula compared to an amino acid formula as first-line treatment for cow milk allergy in the UK. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:240-9
5. Guest JF, Panca M, Ovcinnikova O, et al. Relative cost-effectiveness of an extensively hydrolysed casein formula containing the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in managing infants with cow's milk allergy in Italy. *Clinicoecon Outcomes Res* 2015;7:325-36
6. Guest JF, Weidlich D, Mascañan Díaz I, et al. Relative cost-effectiveness of using an extensively hydrolysed casein formula containing the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG in managing infants with cow's milk allergy in Spain. *Clinicoecon Outcomes Res* 2015;7:583-91
7. Ovcinnikova O, Panca M, Guest JF. Cost-effectiveness of using an extensively hydrolysed casein formula plus the probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GG compared to an extensively hydrolysed formula alone or an amino acid formula as first-line dietary management for cow's milk allergy in the US. *Clinicoecon Outcomes Res* 2015;7:145-52
8. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902-8
9. Sociedade Brasileira de Pediatria, Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia. Consenso Brasileiro Sobre Alergia Alimentar. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2008;31:64-89
10. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Suppl. 21):1-125
11. NIAID-Sponsored Panel, Boyce JA, Assa'ad AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126(6 Suppl):S1-S58
12. Koletzko S, Niggemann B, Arato A, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:221-9
13. Venter C, Brown T, Shah N, et al. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy – a UK primary care practical guide. *Clin Transl Allergy* 2013;3:23
14. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. *Med J Aust* 2008;188:109-12
15. Latcham F, Merino F, Lang A, et al. A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr* 2003;143:39-47
16. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, et al. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007;37:808-22
17. du Toit G, Meyer R, Shah N, et al. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95:134-44
18. Petrus NC, Schoemaker AF, van Hoek MW, et al. Remaining symptoms in half the children treated for milk allergy. *Eur J Pediatr* 2015;174:759-65
19. Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, et al. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. *Ital J Pediatr* 2010;36:5
20. Lozinsky AC, Meyer R, De Koker C, et al. Time to symptom improvement using elimination diets in non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:403-8
21. Høst A, Halken S, Jacobsen HP, et al. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13(Suppl 15):23-8
22. Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JV, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow' milk allergy. *BMC Pediatr* 2010;10:25
23. Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, et al. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;127:550-7
24. Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics* 1992;90:463-5
25. Caffarelli C, Plebani A, Poise C, et al. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:74-9
26. Ragno V, Giampietro PG, Bruno G, et al. Allergenicity of milk protein hydrolysate formulae in children with cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 1993;152:760-2
27. Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, et al. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998;132:1004-9
28. Giampietro PG, Kjellman NIM, Oldaeus G, et al. Hypoallergenicity of an extensively hydrolyzed whey formula. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:83-6
29. Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, et al. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140:219-24

30. Bhatia J, Greer F, Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121:1062-8
31. Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-22
32. Lins M, Horowitz MR, Silva GA, et al. Oral food challenge test to confirm the diagnosis of cow's milk allergy. *J Pediatr (Rio J)* 2010;864:285-9
33. SIGTAP. Management system for drugs and procedures [Internet]. SIFTAP-SUS. <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Accessed December 10, 2014
34. Health cost bank (BPS) [Internet]. Ministry of Health (Brazil). <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>. Accessed December 10, 2014
35. Sociedade Brasileira de Pediatria, Departamento de Nutrologia. Manual de orientação para a alimentação do lactente, do pré-escolar, do escolar, do adolescente e na escola. 3rd ed. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Pediatria; 2012. p. 95-6
36. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Projeção da população do Brasil por sexo e idade: 2000–2060. http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2013/default_tab.shtm. Accessed December 10, 2014
37. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, et al. A thickened amino-acid formula in infants with cow's milk allergy failing to respond to protein hydrolysate formulas: a randomized double-blind trial. *Paediatr Drugs* 2014;16:513-22
38. Dupont C, Kalach N, Soulaines P, et al. Safety of a new amino acid formula in infants allergic to cow's milk and intolerant to hydrolysates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015;61:456-63
39. Petrus NC, Hulshof L, Rutjes NW, et al. Response to: cost-effectiveness of using an extensively hydrolysed formula compared to an amino acid formula as first-line treatment for cow milk allergy in the UK. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:686
40. Canani RB, Nocerino R, Terrin G, et al. Formula selection for management of children with cow's milk allergy influences the rate of acquisition of tolerance: A prospective multicenter study. *J Pediatr* 2013;132:771-7
41. Terracciano L, Schünemann H, Brozek J, et al. How DRACMA changes clinical decision for the individual patient in CMA therapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:316-22