



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA

SHEILA ELKE ARAÚJO NUNES

**ESTIMATIVA DOS CUSTOS DA DOENÇA PNEUMOCÓCICA E
ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA INTRODUÇÃO
UNIVERSAL DA VACINA ANTI-PNEUMOCÓCICA 10
VALENTE NO BRASIL**

Goiânia
2014

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR AS TESES E DISSERTAÇÕES ELETRÔNICAS NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: Dissertação Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação

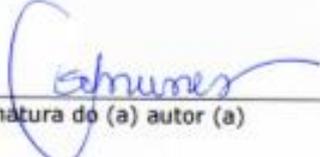
Nome completo do autor: Sheila Elke Araújo Nunes

Título do trabalho: ESTIMATIVA DOS CUSTOS DA DOENÇA PNEUMOCÓCICA E ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA INTRODUÇÃO UNIVERSAL DA VACINA ANTI-PNEUMOCÓCICA 10 VALENTE NO BRASIL

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do (a) autor (a)

Data: 17 / 06 / 2017

SHEILA ELKE ARAÚJO NUNES

**ESTIMATIVA DOS CUSTOS DA DOENÇA PNEUMOCÓCICA E
ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA INTRODUÇÃO
UNIVERSAL DA VACINA ANTI-PNEUMOCÓCICA 10 VALENTE
NO BRASIL**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás para obtenção do Título de Doutor em Medicina Tropical e Saúde Pública.

Orientadora: Prof^a Dr^a Cristiana Maria Toscano Soares

Goiânia
2014

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Araújo Nunes, Sheila Elke
ESTIMATIVA DOS CUSTOS DA DOENÇA PNEUMOCÓCICA E ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA INTRODUÇÃO UNIVERSAL DA VACINA ANTI-PNEUMOCÓCICA 10 VALENTE NO BRASIL [manuscrito] : ESTIMATIVA DOS CUSTOS DA DOENÇA PNEUMOCÓCICA E ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VPC-10 VALENTE / Sheila Elke Araújo Nunes. - 2014.
CLXXIX, 179 f.

Orientador: Profa. Dra. Cristiana Maria Toscano Soares.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP), Programa de Pós Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública, Cidade de Goiás, 2014.

Bibliografia. Anexos. Apêndice.
Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, tabelas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. S. pneumoniae. 2. Doença Pneumocócica. 3. Estudo de Custo de Doença. 4. Análise de custo-efetividade. 5. Vacina Pneumocócica. I. Toscano Soares, Cristiana Maria, orient. II. Título.

CDU 614



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA
Rua 235, s/n - Setor Universitário - Goiânia/GO - CEP: 74.605-050
Fone: (62) 3209.6362 - 3209.6102 - Fax: (62) 3209.6363 - e-mail: postp@iptsp.ufg.br

ATA DA REUNIÃO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE SHEILA ELKE ARAÚJO NUNES - Aos dezoito dias do mês de dezembro do ano de 2014 (18/12/2014), às 08:30 horas, reuniram-se os componentes da Banca Examinadora: Profs. Drs. CRISTIANA MARIA TOSCANO SOARES, ALEXANDER ITRIA, ELIZABETH NUNES FERNANDES, MARILIA DALVA TURCHI e MARTA ROVERY DE SOUZA, para, sob a presidência da primeira, e em sessão pública realizada no INSTITUTO DE PATOLOGIA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, procederem à avaliação da defesa de tese intitulada: "ESTIMATIVA DOS CUSTOS DA DOENÇA PNEUMOCÓCICA E ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA INTRODUÇÃO UNIVERSAL DA VACINA ANTI-PNEUMOCÓCICA 10 VALENTE NO BRASIL", em nível de DOUTORADO, área de concentração em EPIDEMIOLOGIA, de autoria de SHEILA ELKE ARAÚJO NUNES, discente do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, da Universidade Federal de Goiás. A sessão foi aberta pela Orientadora Profa. Dra. CRISTIANA MARIA TOSCANO SOARES, que fez a apresentação formal dos membros da Banca e orientou a Candidata sobre como utilizar o tempo durante a apresentação de seu trabalho. A palavra a seguir, foi concedida ao autor da tese que, em 30 minutos procedeu à apresentação de seu trabalho. Terminada a apresentação, cada membro da Banca arguiu o Candidato, tendo-se adotado o sistema de diálogo seqüencial. Terminada a fase de arguição, procedeu-se à avaliação da defesa. Tendo-se em vista o que consta na Resolução nº. 1081/2012 do Conselho de Ensino, Pesquisa, Extensão e Cultura (CEPEC), que regulamenta o Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública a Banca, em sessão secreta, expressou seu julgamento, considerando a candidata **Aprovada ou Reprovada:**

Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristiana Maria Toscano Soares
Prof. Dr. Alexander Itria
Profa. Dra. Elizabeth Nunes Fernandes
Profa. Dra. Marília Dalva Turchi
Profa. Dra. Marta Rovey de Souza

Aprovada / Reprovada

APROVADA
APROVADA
APROVADA
Aprovada
APROVADA

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou a candidata Habilitada (Habilitada ou não Habilitada), cumprindo todos os requisitos para fins de obtenção do título de DOUTOR EM MEDICINA TROPICAL E SAÚDE PÚBLICA, na área de concentração em EPIDEMIOLOGIA, pela Universidade Federal de Goiás. Cumpridas as formalidades de pauta, às 10:50 min, a presidência da mesa encerrou esta sessão de defesa de tese e para constar eu, KARINY VIEIRA SOARES E SILVA, secretária do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública lavrei a presente Ata que depois de lida e aprovada, será assinada pelos membros da Banca Examinadora e por mim em duas vias de igual teor. A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da Tese:

Profa. Dra. Cristiana Maria Toscano Soares (IPTSP/UFG) _____
Prof. Dr. Alexander Itria (IPTSP/UFG) _____
Profa. Dra. Elizabeth Nunes Fernandes (UEMA/MA) _____
Profa. Dra. Marília Dalva Turchi (IPTSP/UFG) _____
Profa. Dra. Marta Rovey de Souza (IPTSP/UFG) _____
Secretário da Pós-Graduação: _____

Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical e Saúde Pública
da Universidade Federal de Goiás

BANCA EXAMINADORA DE TESE DE DOUTORADO

Aluno (a): Sheila Elke Araújo Nunes

Orientador (a): Dra. Cristiana Maria Toscano Soares

Membros:

1. Cristiana Maria Toscano Soares

2. Marta Rovey de Souza

3. Elizabeth Nunes Fernandes

4. Marília Dalva Turchi

5. Alexander Itria

Data: 18/12/2014.

Aos

Meus filhos Daniel e Sarah.

*Que vocês guardem para toda existência que SEMPRE devemos correr atrás daquilo
que acreditamos.*

E quando acreditamos tornamos possível a realização do sonho.

Ao

Meu marido

Meu cúmplice na realização de tantos sonhos

Com exceção da água potável, nenhuma outra modalidade, nem mesmo antibióticos, teve tanto efeito na redução da mortalidade e crescimento da população como as vacinas.

Plotkin

O resultado do pensamento não tem de ser o sentimento, mas a atividade.

Vicent Van Gogh

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a minha orientadora Profa. Dr^a Cristiana Toscano pelas orientações acadêmicas e metodológicas na área de avaliação econômica em saúde, como também pelos ensinamentos de vida: prática da simplicidade e a importância dos valores familiares. Suas atitudes são uma grande lição para toda a vida! Com você aprendi que conhecimento e simplicidade ocupam o mesmo espaço e quão importante é acreditar nas pessoas. Obrigada por essa grande experiência em quatro anos.

À Prof^a Dr^a Ana Lúcia Andrade pelas contribuições sempre pontuais em cada produção científica durante meu doutorado. Sempre que recebia os e-mails ficava maravilhada com seu pronto atendimento a cada resumo enviado e, quão importantes foram as suas contribuições! Em destaque quero deixar a etapa de seleção dos dados epidemiológicos da doença pneumocócica. Obrigada pela atenção!

Aos Colaboradores, Professora Maria Aparecida da Silva Vieira, Professora Dra Ruth Minamisava, Prof^o Dr. Alex Itria e Dr. Vicente Porfirio Pessoa Júnior pelas contribuições no decorrer do estudo de custos da pneumonia hospitalizada.

À Direção e funcionários do Hospital de Campinas e do Hospital da Criança, em Goiânia.

Aos funcionários do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública que sempre prontos estavam para esclarecer, informar, auxiliar e contribuir.

Aos professores do doutorado pelos ensinamentos transmitidos e os momentos compartilhados em Caxias-MA: Prof^a Fátima Ribeiro Dias, Prof^a Marília Turchi, Prof^o João Bosco Siqueira Junior, Prof^a Mariane Stefani, Prof^a Regina Bringel, Prof^a Ana Maria Castro, Prof^a Silvia Helena Rabelo e Prof^a Megmar Aparecida dos Santos Carneiro.

À Banca da Qualificação pelas contribuições valorosas e pontuais. Muito obrigada prof^a Sheila Teles, Prof^a Ruth Minamisava e Prof^a Marília Turchi.

Aos amigos e colegas de doutorado pelo companheirismo, carinho, amizade e conhecimentos compartilhados, especialmente Mirian, Ivonizete, Gisella, Edileuza, Joseneide e Ommar.

À Universidade Estadual do Maranhão, Universidade Federal de Goiás e a CAPES pela realização do Programa de Doutorado Dinter.

Às Prof^{as} Dr^{as} Valéria Pinheiro e Prof^{as} Dr^{as} Ana Maria de Castro pelo empenho e dedicação na coordenação do Programa DINTER/UEMA/UFG.

À Pró-reitoria de Administração, em destaque ao Prof^o Dr. Valter Canales da Universidade Estadual do Maranhão, pelo apoio nas etapas iniciais do doutorado.

Aos colegas e amigos do departamento de Química e Biologia do CESI/UEMA: Prof^o Antônio Expedito, Prof^{as} Elizabeth Fernandes, Prof^o Fábio França, Prof^o Joaquim Júnior, Prof^o Jorge Diniz, Prof^o Jose Roberto Pereira e Prof^o Marcelo Francisco muito obrigada pela compreensão, preocupação e auxílio durante as etapas em que os afastamentos se fizeram necessários.

Ao meu amado marido, Daniel Marcelo Nunes, pela compreensão durante os longos dias que me dediquei ao doutorado, desde as ausências para cursar as disciplinas e sua cumplicidade em me acompanhar na etapa de mudança para Goiânia.

Aos anjos que Deus me concedeu a guarda: Daniel e Sarah. Vocês são filhos maravilhosos. Obrigada por entenderem a razão de tantas mudanças na família, de tantas ausências e de tantos: *“depois a mamãe vai brincar!”* Obrigada meus queridos!

Aos meus amados pais Jose de Maria e Fátima, meus irmãos Shirley, Gleison e Gleydson e aos meus sobrinhos. Obrigada por acreditarem, apoiarem e quantas vezes se fizeram presentes quando senti saudades, cada um a sua maneira.

Aos membros da Família Nunes que se fizeram presentes por gestos concretos, orações, preocupações e de certa forma se doaram apoiando a realização do meu sonho. Um obrigada especial aos cunhados Eloisio, Fia, Geraldo e Sérgio.

Ao grandioso Deus, meu maior, obrigada! Pelo dom da vida, pela família que tenho, pelas conquistas e proteção de todos os dias. Louvado seja o Teu nome!

SUMÁRIO

| | |
|--|------|
| TABELAS E FIGURAS..... | VIII |
| ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS..... | X |
| RESUMO | XIII |
| ABSTRACT | XIV |
| 1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA | 15 |
| 1.1 PNEUMOCOCO E A DOENÇA PNEUMOCÓCICA..... | 15 |
| 1.1.1 Carga da doença pneumocócica | 17 |
| 1.1.2 Distribuição de sorotipos | 19 |
| 1.2 VACINAS PNEUMOCÓCICAS | 22 |
| 1.2.1 Vacina pneumocócica conjugada 7-valente (VPC-7)..... | 24 |
| 1.2.2 Vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC-10)..... | 25 |
| 1.2.3 Vacina pneumocócica 13 valente (VPC-13) | 27 |
| 1.3 VACINAS PNEUMOCÓCICAS NO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO NO BRASIL | 28 |
| 1.4 AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE | 31 |
| 1.4.1 Estudos parciais de avaliação econômica..... | 33 |
| 1.4.1.1 Estudo de custo de doença..... | 33 |
| 1.4.1.2 Estudos de Custos de Programa | 36 |
| 1.4.1.2.1 Estudo de custos de programa de vacinação | 36 |
| 1.4.2 Estudos completos de avaliação econômica..... | 38 |
| 1.4.2.1 Estudos de custo-efetividade | 41 |
| 1.4.2.1.1 Etapas do estudo de custo-efetividade..... | 41 |
| 1.4.2.1.2 Fonte de informação para estudo de custo-efetividade | 46 |
| 1.5 METODOLOGIAS DE CUSTEIO | 48 |
| 1.6 ESTUDOS INTERNACIONAIS DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO PNEUMOCÓCICA CONJUGADA EM CRIANÇAS | 50 |
| 1.7 ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA PNEUMOCÓCICA CONDUZIDOS PARA O CENÁRIO BRASILEIRO..... | 56 |
| 2 JUSTIFICATIVA | 61 |
| 3 OBJETIVOS..... | 63 |
| 3.1 GERAL | 63 |
| 3.2 ESPECÍFICOS | 63 |
| 4 MÉTODOS..... | 64 |
| 4.1 ESTUDO DE CUSTOS DE DOENÇA | 65 |

| | |
|---|----|
| 4.1.1 Estimativa dos custos do tratamento da PAC hospitalizada através de revisão de prontuários | 65 |
| 4.1.1.1 Seleção da amostra | 66 |
| 4.1.1.2 Coleta de dados | 67 |
| 4.1.1.3 Componentes de custo | 67 |
| 4.1.1.4 Metodologia de custeio | 68 |
| 4.1.1.5 Fonte de dados para estimativa de custos de doença | 68 |
| 4.1.2 Estimativa dos custos do tratamento ambulatorial da pneumonia adquirida na comunidade através de diretriz terapêutica | 69 |
| 4.1.3 Estimativa dos custos do tratamento da otite média aguda através de diretriz terapêutica | 71 |
| 4.1.3.1 Custos do tratamento ambulatorial da otite média aguda sem complicação | 72 |
| 4.1.3.2 Custos do tratamento ambulatorial e hospitalar da otite média aguda com complicação através de diretriz terapêutica | 73 |
| 4.1.4 Estimativa dos custos do tratamento hospitalar da meningite pneumocócica através de diretriz terapêutica | 74 |
| 4.1.4.1 Custos do tratamento da seqüela auditiva pós-meningite através de diretriz terapêutica | 76 |
| 4.1.5 Custos do tratamento hospitalar da sepse pneumocócica através de diretriz terapêutica | 78 |
| 4.2 ESTUDO COMPARANDO CUSTOS DA PNEUMONIA HOSPITALIZADA POR DIFERENTES MÉTODOS DE CUSTEIO | 80 |
| 4.2.1 Custeio por revisão de prontuários, bottom-up/micro-costing | 80 |
| 4.2.2 Custeio por ressarcimento, top-down/gross-costing | 82 |
| 4.2.3 Custeio por diretriz terapêutica, top-down/micro-costing | 82 |
| 4.2.4 Análise estatística da comparação das estimativas totais de custos por diferentes metodologias de custeio | 84 |
| 4.3 ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA PNEUMOCÓCICA 10 VALENTE | 84 |
| 4.3.1 Modelo analítico | 85 |
| 4.3.2 Perspectiva da análise | 88 |
| 4.3.3 Medidas de desfecho | 88 |
| 4.3.4 Horizonte temporal | 88 |
| 4.3.5 Taxa de desconto | 89 |
| 4.3.6 População alvo da intervenção | 89 |
| 4.3.7 Carga da doença pneumocócica | 89 |
| 4.3.8 Sorotipos pneumocócicos | 92 |
| 4.3.9 Cobertura vacinal e eficácia da vacina | 93 |
| 4.3.10 Custos médicos | 93 |
| 4.3.11 Parâmetros aplicados na análise de custo-efetividade da vacina pneumocócica conjugada 10 valente no Brasil | 94 |
| 4.3.12 Análise de sensibilidade | 96 |
| 4.4 Considerações éticas | 96 |

| | |
|---|-----|
| 5 RESULTADOS | 97 |
| 5.1 ESTUDO DE CUSTOS DA DOENÇA..... | 97 |
| 5.1.1 Custos do tratamento da pneumonia hospitalizada estimados por revisão de prontuários..... | 97 |
| 5.1.2 Custos do tratamento ambulatorial da Pneumonia Adquirida na comunidade por diretriz terapêutica. | 99 |
| 5.1.3 Custos do tratamento da otite média aguda (OMA)..... | 100 |
| 5.1.3.1 Custos do tratamento ambulatorial da otite média aguda sem complicação..... | 100 |
| 5.1.3.2 Custos do tratamento da otite média aguda com complicação | 101 |
| 5.1.4 Custos do tratamento da meningite pneumocócica estimados por diretriz terapêutica..... | 103 |
| 5.1.4.1 Custos do tratamento da perda auditiva pós meningite estimado por diretriz terapêutica..... | 105 |
| 5.1.5 Custos do tratamento da sepse pneumocócica estimado por diretriz terapêutica | 106 |
| 5.2 ESTUDO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO PNEUMOCÓCICA 10 VALENTE | 109 |
| Análise de sensibilidade | 111 |
| 5.2 ESTUDO CUSTOS DA PNEUMONIA..... | 113 |
| 6 ARTIGO 1 | 114 |
| 7 ARTIGO 2..... | 129 |
| 8 DISCUSSÃO..... | 154 |
| 9 LIMITAÇÕES..... | 157 |
| 10 CONCLUSÕES..... | 159 |
| REFERÊNCIAS | 160 |
| APÊNDICE | 172 |
| APÊNDICE 1- INSTRUMENTO DE PESQUISA APLICADO NO ESTUDO DA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE (PAC) HOSPITALIZADA | 172 |
| ANEXOS..... | 179 |
| ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA..... | 179 |

TABELAS E FIGURAS

| | |
|--|-----|
| Tabela 1- Percentual dos sorotipos mais comuns nas doenças pneumocócicas invasivas, em estudos conduzidos na América Latina por faixa etária. | 19 |
| Tabela 2- Distribuição dos sorotipos capsulares do <i>Streptococcus pneumoniae</i> mais frequentes no Brasil, entre 200 e 2008. | 20 |
| Tabela 3 - Esquema vacinal aplicado no ano de introdução da vacina pneumocócica conjugada 10 valente no Brasil..... | 30 |
| Tabela 4 - Resumo das diretrizes recomendadas em estudos de avaliação econômica pelo Ministério da Saúde | 322 |
| Tabela 5 - Componentes de custos adotados de acordo com a perspectiva do estudo... 36 | |
| Tabela 6 - Estudos de custo-efetividade da introdução da vacinação anti-pneumocócica conjugada, entre os anos de 2000 a 2010, em diversos países. | 52 |
| Tabela 7 - Estudos de custo-efetividade conduzidos para o cenário brasileiro acerca de vacina pneumocócica conjugada. | 58 |
| Tabela 8 - Peso por idade segundo Caderneta Saúde da Criança do Ministério da Saúde para meninas e meninos..... | 70 |
| Tabela 9 - Resumo dos componentes considerados na estimativa do custo do tratamento da pneumonia hospitalizada estimados por <i>Bottom-up/micro-costing</i> | 81 |
| Tabela 10 - Resumo dos componentes considerados na estimativa do custo da pneumonia hospitalizada estimados por diretriz terapêutica. | 83 |
| Tabela 11 - Estimativas de incidência e letalidade da doença pneumocócica..... | 90 |
| Tabela 12 - Frequência e incidência de otite média aguda por todas as causas em Goiânia, 2008-2009. | 91 |
| Tabela 13 - Custos do tratamento da DPI e das sequelas pós-meningite consideradas na análise de custo efetividade ajustadas para o ano base, 2010..... | 93 |
| Tabela 14 – Parâmetros do caso base e da análise univariada aplicados na análise de custo-efetividade da VPC-10, Brasil, 2011. | 94 |
| Tabela 15 - Características clínico-epidemiológicas dos casos de pneumonia grave e muito grave. | 97 |
| Tabela 16– Custo médio do tratamento da pneumonia grave e pneumonia muito grave, por componente de custo, em crianças menores de 36 meses, estimados por revisão de prontuários na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 98 |
| Tabela 17 - Custos do tratamento ambulatorial da Pneumonia Adquirida na Comunidade, estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 99 |
| Tabela 18 - Estimativa dos custos do tratamento medicamentoso da OMA sem complicação, tratada em ambulatório, segundo percentual de prescrição de esquema terapêutico, estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.... | 100 |
| Tabela 19 - Custo do tratamento ambulatorial da otite sem complicação, estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 101 |
| Tabela 20 - Custos do tratamento ambulatorial da otite com complicação, estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 101 |

| | |
|---|-----|
| Tabela 21 - Custos do tratamento ambulatorial da otite média aguda com e sem complicação, estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 102 |
| Tabela 22 - Custos do tratamento hospitalar da OMA com complicação, estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 103 |
| Tabela 23 - Estimativa dos custos do tratamento medicamentoso da meningite pneumocócica, estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS. Brasil, 2011. | 103 |
| Tabela 24 - Estimativa dos custos do tratamento medicamentoso da meningite pneumocócica, segundo percentual de prescrição de esquema terapêutico, estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 104 |
| Tabela 25 - Custos do tratamento hospitalar da meningite pneumocócica estimados por diretriz terapêutica, na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 104 |
| Tabela 26 - Resumo dos procedimentos aplicados ao acompanhamento de criança com perda auditiva em um Centro Especializado de Reabilitação, em reais 2010. | 105 |
| Tabela 27 - Custos do tratamento hospitalar da sepse estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 106 |
| Tabela 28 - Custos do tratamento hospitalar da sepse grave estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 107 |
| Tabela 29 - Custos do tratamento do choque séptico estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 108 |
| Tabela 30 - Custos do tratamento hospitalar da sepse pneumocócica, estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011. | 109 |
| Tabela 31 - Projeção anual da carga da doença pneumocócica em crianças menores de 1 ano quanto status de vacinação, acumulada em uma coorte de nascimento ao longo de 5 anos. | 110 |
| Tabela 32 - Projeção anual da carga econômica da doença pneumocócica em menores de 1 ano quanto status de vacinação, acumulada em uma coorte de nascimento ao longo de 5 anos. Valores expressos em reais 2010. | 110 |
| Tabela 33 - Resultados das análises de sensibilidade univariada dos parâmetros selecionados e razões de custo-efetividade. | 111 |
| | |
| Quadro 1 - Condições clínicas especiais que assegurava a imunização com a VPC-7 no CRIE. | 29 |
| | |
| Figura 1- Plano de custo-efetividade. | 45 |
| Figura 2- Nível de acurácia das metodologias de custeio. | 49 |
| Figura 3 - Nível de acurácia e viabilidade das metodologias de custeio na estimativa de custos. | 50 |
| Figura 4- Estrutura do Modelo. | 866 |
| Figura 5 - Estrutura do modelo: árvore de decisão. | 87 |
| Figura 6 – Diagrama de Tornado. | 112 |

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| AASI | Aparelho de Amplificação Sonora Individual |
| ACE | Análise de Custo-efetividade |
| ACM | Análise de Custo Minimização |
| ACU | Análise de Custo Utilidade |
| AIH | Autorização de Internação Hospitalar |
| Anvisa | Agência Nacional de Saúde |
| AVAI | Anos de vida ajustados pela incapacidade física |
| AVAQ | Anos de vida ajustados por qualidade |
| AVG | Anos de Vida Ganhos |
| bpm | Batimento por minuto |
| BPS | Banco de Preço em Saúde |
| CE | Custo-efetividade |
| CID | Classificação Internacional de Doenças |
| CIM | Concentração Inibitória Mínima |
| Cmed | Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos |
| Conitec | Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias em Saúde |
| Daly | <i>Disability Adjusted Life Years</i> |
| DataSus | Departamento de Informática do Ministério da Saúde |
| DCA | Custos diretos da alternativa A |
| DCB | Custos diretos da alternativa B |
| DP | Desvio Padrão |
| DPI | Doença Pneumocócica invasiva |
| DPNI | Doença Pneumocócica não invasiva |
| DT | Toxóide Diftérico |
| DTPa | Difteria-tétano-pertussis acelular |
| Emea | <i>European Medicines Agency</i> |
| EUA | Estados Unidos da América |
| Fiocruz | Fundação Oswaldo Cruz |
| FM | Frequência modular |
| FR | Frasco |
| GSK | GlaxoSmithKline |
| Hib | <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b |
| IAL | Instituto Adolfo Lutz |
| IC | Intervalo de Confiança |
| ICA | Custos Indiretos da alternativa A |
| ICB | Custos Indiretos da alternativa B |
| ICms | Imposto sobre circulação de mercadorias e prestação de serviços |
| IPV | Vacina inativada contra Poliomielite |
| Leap | <i>Latin American Epidemiological Assessment</i> |
| LYS | <i>Life Years Saved</i> |
| MS | Ministério da Saúde |

| | |
|---------|---|
| NCKP | Northern California Kaiser Permanente |
| NTHi | <i>Haemophilus influenzae</i> não tipável |
| OM | Otite Média |
| OMA | Otite Média Aguda |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| Opas | Organização Pan-Americana da Saúde |
| OPV | Vacina Pólio Oral |
| PAC | Pneumonia Adquirida na Comunidade |
| PCR | Proteína C reativa |
| PIB | Produto Interno Bruto |
| PNI | Programa Nacional de Imunização |
| R\$ | Reais |
| Rcei | Razão de Custo Efetividade Incremental |
| SRC | Vacina anti-sarampo, rubéola e caxumba |
| SIA | Sistema de Informação Ambulatorial |
| SICAA | Sistema de Controle do Atendimento Ambulatorial |
| Sigtap | Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos OPM e Medicamentos do SUS |
| SIH | Sistema de Informação Hospitalar |
| Sinan | Sistema de Informação de Agravos e Notificação |
| Sris | Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica |
| SSS | Sistema Suplementar de Saúde |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TT | Toxóide Tetânico |
| UI | Unidade Internacional |
| UTI | Unidade de Tratamento Intensivo |
| VAP | Vacina Anti-pneumocócica |
| VPC-10 | Vacina Anti-Pneumocócica Conjugada 10valente |
| VPC-13 | Vacina Anti-pneumocócica Conjugada 13 valente |
| VPC-7 | Vacina Anti-Pneumocócica Conjugada 7 valente |
| VPP23V | Vacina Pneumocócica Polissacarídica 23 valente |
| μμ | Micrometro |
| % | Porcento |
| < | Menor que |
| > | Maior que |
| g/mL | Gramas por mililitro |
| μg/μΛ | Micrograma por mililitro |
| R\$ | Reais |
| Int\$ | Dólar internacional |
| US\$ | Dólar Americano |
| Mg/Kg | Micrograma por quilograma |
| Mg/Kg/d | Micrograma por quilograma por dia |
| mL | Mililitro |
| X | Multiplicado |
| + | Adição |

| | |
|------------------|--|
| = | Igualdade (ou igual) |
| G | Gramas |
| °C | <i>Graus centígrados ou grau Celsius</i> |
| Mm ³ | Milímetros cúbicos |
| mL/Kg/H | <i>Mililitro por quilograma por hora</i> |
| L | Litro |
| mEq | Miliequivalente |
| PaO ₂ | Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial |
| FiO ₂ | Fração de Oxigênio inspirada |
| mmHg | Milímetro de mercúrio |

RESUMO

Introdução: Estimar os custos do tratamento das doenças pneumocócicas podem auxiliar no conhecimento da redução da carga econômica destas após introdução da vacina anti-pneumocócica conjugada (VPC), como corrido no Brasil, em março de 2010, que introduziu a VPC-10 valente no Programa Nacional de Imunização (PNI), para crianças entre 2 e 23 meses de idade. Análise de custo-efetividade (ACE) antes da introdução indicou que a vacina era custo-efetiva (R\$ 24,930/Daly evitado – do inglês, *Disability Adjusted Life Years*), na perspectiva do SUS. Carga da doença e os custos da vacina foram identificados como os principais direcionadores do resultado para análise de sensibilidade. **Objetivos:** Estimar os custos da doença pneumocócica e avaliar a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da implementação da VPC-10 valente após introdução no PNI do Brasil. **Métodos:** Três etapas foram executadas, aplicadas a perspectiva do SUS: 1º) estudo de custo de doenças: prontuários de crianças com 28 dias a 35 meses de idade internadas por suspeita clínica de pneumonia bacteriana foram revisados para estimar os custos da pneumonia e para demais síndromes os custos foram estimados por diretrizes terapêuticas; 2º) comparação entre as três metodologias de custeio: (i) *bottom-up/micro-costing* através da revisão de prontuários; (ii) *top-down/micro-costing* através de diretriz terapêutica; e (iii) *top-down/gross-costing* através de ressarcimento pago pelo SUS. 3º) ACE: a estratégia de vacinar com a VPC-10 foi comparada com a não vacinação. O modelo empregado foi o PneuModel. Neste, otite média aguda por todas as causas, meningite pneumocócica, sepse pneumocócica e pneumonia pneumocócica foram consideradas. Os custos foram obtidos por microcusteio, dados epidemiológicos a partir de estudos primários de base populacional, custos da dose e de cobertura vacinal no PNI. A taxa de desconto aplicada foi de 5%. Análise de sensibilidade foi conduzida para testar a robustez e variabilidade de parâmetros do modelo. **Resultados:** No estudo de custo da pneumonia hospitalizada prontuários de 52 casos de pneumonias graves e 7 de pneumonias muito graves foram revisados. Análises estatísticas dos dados de pneumonias graves revelaram que há diferença entre as metodologias de custeio ($p=0,015$) e ao comparar os custos estimados por estas metodologias não houve diferença entre o custeio por ressarcimento e o custeio por diretriz terapêutica ($p=0,241$). Na ACE, anualmente, a vacinação com VPC-10 evitaria 3.942 casos da doença e 16.514 anos de vida perdidos em uma coorte de crianças <1 ano. A RCEI foi de R\$ 14.230 por DALY evitado. Na análise de sensibilidade, o modelo foi sensível às variações de incidência e letalidade de pneumonia e meningite pneumocócica. **Conclusões:** O custeio por diretriz terapêutica, pouco empregado nas estimativas de custo de doença, se mostrou uma alternativa ao custeio por ressarcimento, técnica muito utilizada e de menor acurácia. A RCEI pós introdução, com dados primários, revelou que a VPC-10 é uma intervenção de baixo custo, como sugerido pela OMS (<1PIB/per capita – no Brasil, em 2010, R\$ 10,933) e, com menor RCEI que ACE anterior. Mesmo com incertezas em parâmetros críticos do modelo, usando dados secundários, ACE podem fornecer evidências para apoiar tomadas de decisões. Análise pós-introdução pode resultar em estimativas mais precisas e fornecer evidências para continuar a vacinação.

Palavras-chave: *S. pneumoniae*. Doença Pneumocócica. Estudo de Custo de Doença. Análise de custo-efetividade. Vacina Pneumocócica.

ABSTRACT

Introduction: Estimate the costs of treatment of pneumococcal diseases can aid the understanding of reduced economic burden of these after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine (PCV), as run in Brazil, in March 2010, which introduced the PCV10 valiant in the National Program Immunization (NPI) for children between 2 and 23 months of age. Cost-effectiveness analysis (CEA) before the introduction indicated that the vaccine was cost-effective (R \$ 24.930 / Daly avoided - Disability Adjusted Life Years), in the SUS perspective. Disease burden and the cost of the vaccine were identified as the main drivers of the results for sensitivity analysis. **Objectives:** Estimate the costs of pneumococcal disease and to evaluate the ratio of incremental cost-effectiveness (ICER) of implementing the PCV-10 brave after introduction into INP Brazil. **Methods:** Three steps have been performed in the SUS perspective: 1) cost of illness study: medical charts of children 28 days to 35 months of age hospitalized with clinical suspicion of bacterial pneumonia were reviewed to estimate the costs of pneumonia and to other syndromes costs were estimated by therapeutic guidelines; 2) comparison between the three methods of funding: (i) bottom-up / micro-costing by chart review; (ii) top-down / micro-costing through therapeutic guidelines; and (iii) top-down / gross-costing, through reimbursement paid by the SUS. 3) CEA: the strategy to vaccinate with PCV-10 was compared to the non-vaccination. The model used was the PneuModel. In acute otitis media from all causes, pneumococcal meningitis, pneumococcal sepsis and pneumococcal pneumonia were considered. Costs were obtained by microcusteio, epidemiological data from primary studies of population-based, dose costs and vaccination coverage in INP. The discount rate was 5%. Sensitivity analysis was conducted to test the robustness and variability of the model parameters. **Results:** The cost of study of hospitalized pneumonia records of 52 cases of severe pneumonia and 7 of very serious pneumonia were reviewed. Statistical analyzes of severe pneumonia data revealed that there is difference between the costing methodologies ($p=0,015$) and to compare the estimated costs by these methods there was no difference between the cost of compensation and the cost for therapeutic guideline ($p=0,241$). At ACE, annually, vaccination with PCV-10 would prevent 3,942 cases of the disease and 16,514 years of life lost in a cohort of children <1 year. The ICER was R \$ 14,230 per DALY averted. In sensitivity analysis, the model was sensitive to variations in incidence and mortality of pneumonia and pneumococcal meningitis. **Conclusions:** The cost for therapy guideline, uncommonly used in disease cost estimates, was an alternative to funding for compensation, heavily used technique and lower accuracy. After introduction of ICER, using primary data revealed that PCV-10 is a low-cost intervention, as suggested by WHO (<1GDP / per capita - in Brazil, in 2010, US \$ 10.933) and, ICER less than previous ACE. Despite uncertainties in critical parameters of the model, using secondary data, ACE can provide evidence to support decision making. After the implementation analysis can result in more accurate estimates and provide evidence to continue vaccination.

Keywords: *S. pneumoniae*. Pneumonia. Pneumococcal disease. Cost of Illness Study. Cost-effectiveness. Pneumococcal Vaccine.

1 INTRODUÇÃO / REVISÃO DA LITERATURA

Infecção por *Streptococcus pneumoniae* é importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo e se constitui em uma das prioridades atuais em saúde pública, recebendo atenção destacada das organizações internacionais da área da saúde. A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou aos países a adoção de vacina anti-pneumocócica (VAP) em programas nacionais de imunização, especialmente em países onde a mortalidade entre crianças <5 anos é acima de 50/1000 nascidos vivos ou onde morrem anualmente mais de 50.000 crianças (WHO, 2007).

Nos últimos anos diversos países introduziram a VAP em seus programas de imunizações. Os estudos de custo da doença pneumocócica e de custo-efetividade se tornaram ferramentas úteis para avaliar as questões de eficiência na alocação de recursos de saúde auxiliando os tomadores de decisão na incorporação dessas novas vacinas.

1.1 Pneumococo e a doença pneumocócica

Streptococcus pneumoniae, frequentemente referido como pneumococo, é uma bactéria gram-positiva capsulada com disposição morfológica de cocos aos pares (diplococos), lanceoladas (extremidades em ponta de lança), medindo cerca de 0,5 a 1,25 µm (JORGE, 2010). Coloniza as mucosas do trato respiratório superior do homem. Seus fatores de virulência são cápsula, parede bacteriana e proteínas de superfície e citoplasmáticas. A parede é composta por peptidoglicano que contém ácidos teicóico e lipoteicóico e ancora diversas proteínas de superfície. O ácido teicóico contém resíduos de colina e é um dos responsáveis pela resposta inflamatória intensa que ocorre na infecção por pneumococo.

A cápsula é o mais importante fator de virulência, possui destaque na patogenia microbiana, incluindo inibição da fagocitose, prevenção da deposição do complemento, aderência às células do hospedeiro e contribuição nos processos inflamatórios (HATHAWAY et al., 2007). Nesta, estão contidos os polissacarídeos capsulares que se

diferem quanto à frequência, patogenicidade e suscetibilidade à antibioticoterapia. São estes os antígenos empregados no preparo das vacinas (ALTERTHUM; TRABULSI, 2008). Cada linhagem de pneumococo caracteriza-se pela produção de um único polissacarídeo com composição molecular distinta. Atualmente mais de 93 sorotipos já foram identificados (WEINBERGER et al., 2009; CALIX; NAHM, 2010).

O pneumococo faz parte da flora normal da nasofaringe de crianças e adultos saudáveis. A colonização é um processo dinâmico e mais comum na criança e, de modo geral, tem início nas primeiras semanas de vida, com pico máximo nos primeiros dois anos e declínio gradual após esta faixa etária. A colonização diminui no adulto e aumenta novamente em idades mais avançadas (HATHAWAY et al., 2007; ANDRADE et al., 2011). A transmissão do pneumococo ocorre por contato com secreção respiratória. A exposição à bactéria resulta frequentemente em colonização de nasofaringe sem doença, podendo evoluir para doença, como resultado de disseminação por contiguidade para o ouvido médio ou seios paranasais, aspiração para o trato respiratório inferior ou invasão da corrente sanguínea (BOGAERT; GROOT, DE; et al., 2004).

O pneumococo provoca uma diversidade de infecções classificadas em invasivas e não invasivas. A doença é definida como invasiva pela presença da bactéria em sítios habitualmente estéreis, em destaque para o sangue e líquido cefalorraquidiano (ALTERTHUM; TRABULSI, 2008). A doença pneumocócica invasiva (DPI) inclui pneumonia com epiema e/ou bacteremia, meningite e sepse como as principais manifestações; e ainda quadros de peritonite, artrite e osteomielite, menos comuns (BRICKS; BEREZIN, 2006).

A doença não invasiva inclui otite média aguda (OMA), sinusite, bronquite e pneumonia sem bacteremia, manifestações menos graves, porém muito mais comuns. O pneumococo é o patógeno predominante na pneumonia adquirida na comunidade (PAC) com participação destacada nos casos graves da doença (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2007).

1.1.1 Carga da doença pneumocócica

As doenças pneumocócicas são uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Apesar da disponibilidade de vacinas a Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou, em 2008, a ocorrência de 476,000 (333,000 - 529,000) mortes de crianças, menores de cinco anos de idade, devido o *Streptococcus pneumoniae*. Globalmente, 5% de todas as causas de mortalidade de crianças menores de cinco anos foram devido a infecções pneumocócicas. (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2012). Carga relativamente menor que a do ano 2000, quando globalmente foi estimado, 735.000 (519.000 - 825.000) mortes de crianças com menos de cinco anos de idade devido a infecções pneumocócica (*Streptococcus pneumoniae*) e 7% de todas as causas de mortalidade de crianças menores de cinco anos atribuídas às infecções pneumocócicas.

Na América Latina a incidência anual, entre os menores de 5 anos, de meningite pneumocócica foi estimada em 7,9/100.000 e letalidade, na mesma faixa etária, de 35,1% (22,3 – 49,7). A pneumonia pneumocócica estimada em 118/100.000 e letalidade de 5,4 (5,1 – 5,8) e, a sepse pneumocócica estimada a incidência de 2,1/100.000 e letalidade 35,3%. Assim, a projeção da carga anual da doença pneumocócica na América Latina e Caribe, em 2007, estimou para uma coorte de 0 a 5 anos, 181,880 episódios hospitalizados da doença pneumocócica e 1,411,840 episódios tratados em ambulatório (CONSTENLA et al., 2007).

Apesar dos avanços diagnósticos e terapêuticos ocorridos nos últimos anos, a taxa de letalidade por doença pneumocócica, principalmente por meningite pneumocócica é elevada, e entre os sobreviventes a presença de sequelas pós-meningite como a perda auditiva (uni ou bilateral), déficits motores, retardo mental, cegueira, paralisia de nervos cranianos, convulsões, hidrocefalia, dificuldades na aprendizagem, entre outros, contribuem para redução da qualidade de vida (O'BRIEN et al., 2009; EDMOND et al., 2010; ANDRADE_a et al., 2011).

Uma revisão sistemática conduzida para estimar carga global das sequelas pós-meningites bacterianas revelou que há presença de pelo menos uma sequela pós-

meningite pneumocócica em 34,7% dos casos e a perda auditiva, sequela mais comum, foi classificada em 33,9% destes (EDMOND et al., 2010).

O *S. pneumoniae* é um dos patógenos bacterianos mais comumente encontrado na OMA, tanto em crianças como em adultos, juntamente com o *Haemophilus influenzae* não tipável e *Moraxella catarrhalis* (ANDRADE^a et al., 2011). Revisão sistemática realizada para estimar a carga global da otite média identificou 709 mil casos anuais de OMA, dos quais 51% ocorreram em crianças menores de 5 anos (MONASTA et al., 2012).

Na América Latina e Caribe a carga anual da doença pneumocócica foi estimada, através de uma revisão sistemática de estudos conduzidos entre 1990 e 2006. Um total de 1,3 milhões de casos de OMA, 330 mil casos de pneumonia clínica, 270 mil casos de pneumonia confirmada radiologicamente, 1.229 casos de sepse e cerca de 4.000 casos de meningite pneumocócica foram estimados (VALENZUELA et al., 2009). Dados da América Latina revelam que o pneumococo é responsável em média por 41% entre todas as pneumonias de etiologia conhecida em crianças (ANDRADE^a et al., 2011).

Dados brasileiros sobre a incidência das doenças pneumocócicas são escassos. Estudos publicados indicam que a incidência de meningite pneumocócica em menores de 5 anos, no estado da Bahia, foi de 24,7/100.000, com letalidade de 42% no período de dezembro de 1995 a agosto de 2002 (PEDREIRA, 2003). No ano de 2004, nos registros do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) e do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) a incidência anual estimada para as doenças pneumocócicas, em menores de 5 anos, foi de 13,59/100.000 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011).

Estudo de vigilância de base populacional que envolveu 14.509 crianças menores de 36 meses, conduzido na cidade de Goiânia, nos anos de 2007 a 2009, estimou a incidência da doença pneumocócica em 54,9/100.000, sendo a incidência de pneumonia pneumocócica de 37,2/100.000, de bacteremia 12,4/100.000 e de meningite pneumocócica 5,3/100.000 em crianças menores de 3 anos. Neste mesmo estudo, observou-se uma taxa de letalidade de 67% entre os casos de meningite pneumocócica (ANDRADE et al., 2011).

1.1.2 Distribuição de sorotipos

Devido à alta frequência e gravidade da doença, estratégias de prevenção da doença pneumocócica são essenciais. Poucos sorotipos do pneumococo são responsáveis pela maioria dos casos da doença e sua distribuição difere por faixa etária, região geográfica e síndrome clínica. São esses sorotipos que definem a composição das vacinas existentes atualmente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007).

Dos mais de 93 sorotipos, incluindo os mais recentemente identificados: 6C, 6D e 11E, de importância epidemiológica na distribuição das doenças pneumocócicas; somente 20 sorotipos, em todo o mundo, são responsáveis por mais de 80% das DPI, embora esta distribuição varie por região geográfica (CALIX; NAHM, 2010; JOHNSON et al., 2010; CASTAÑEDA et al., 2012)

Estudo da carga da doença pneumocócica e custo-efetividade da vacina pneumocócica na América Latina e região do Caribe revelou a frequência dos sorotipos por idade (Tabela 1) e destacou o sorotipo 14 entre os < 6 anos (27,6%) e < 2 anos (41,9%) como o de maior frequência. Estes dados foram provenientes de treze estudos de seis países sendo, sete brasileiros e dois da rede de vigilância da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), onde estão incluídos crianças menores de 6 anos de idade residentes na Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, México e Uruguai (CONSTENLA et al., 2007).

Tabela 1- Percentual dos sorotipos mais comuns nas doenças pneumocócicas invasivas, em estudos conduzidos na América Latina por faixa etária.

| SOROTIPO | % < 2 ANOS | % < 6ANOS |
|-----------------|----------------------|---------------------|
| 14 | 41,9 | 27,6 |
| 6B | 8,7 | 13,1* |
| 5 | 12,0 | 7,9 |
| 1 | 6,7 | 7,4 |
| 23F | 1,7 | 6,2 |
| 19F | 1,8 | 5,0 |
| 18C | 4,5 | 4,3 |

| | | |
|-------|------|------|
| 19A | 1,7 | 3,2 |
| 9V | 2,7 | 3,1 |
| 3 | 3,3 | 2,7 |
| 7F | 3,7 | 2,6 |
| 4 | 0,6 | 1,6 |
| 6A | 2,2 | ---- |
| Total | 91,5 | 71,6 |

*combinado sorotipos 6A e 6B.

Fonte: Adaptado de Report Sabin (CONSTENLA et al., 2007).

Desde 1993, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) tem coordenado uma rede de vigilância SIREVA com os laboratórios nacionais de referência de países como: Argentina, Bolívia, Brasil, Chile, Colômbia, Costa Rica, Cuba, Equador, El Salvador, Honduras, Guatemala, México, Nicarágua, Panamá, Paraguai, Perú, República Dominicana, Trindade e Tobago, Uruguai e Venezuela destinados a monitorar os tipos capsulares e a susceptibilidade antimicrobiana do *S. pneumoniae*. No Brasil foi estabelecida a rede de vigilância laboratorial ainda em 1993, em colaboração Ministério da Saúde e OPAS, o projeto SIREVA-VIGIA, onde o Instituto Adolfo Lutz (IAL) atua como laboratório de referência nacional para vigilância do *S. pneumoniae* (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE 2010).

No período de 2000 a 2008, o IAL analisou 4.376 cepas de pneumococo, isoladas no país através de centros sentinela participantes da rede de vigilância, 62% isoladas de pacientes com meningite, 28% com pneumonia e 2% com bacteremia. Os sorotipos 14, 6B, 19F, 23F, 19F foram os mais frequentemente identificados. Na tabela 2 é possível observar a frequência dos sorotipos isolados nesse período.

Tabela 2- Distribuição dos sorotipos capsulares do *Streptococcus pneumoniae* mais frequentes no Brasil, entre 200 e 2008.

| Sorotipo | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | Total | |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|-----|
| | N | N | N | N | N | N | N | N | N | N | % |
| 1 | 21 | 21 | 9 | 19 | 22 | 17 | 14 | 24 | 17 | 165 | 3,8 |
| 3 | 6 | 4 | 5 | 7 | 8 | 6 | 51 | 39 | 69 | 195 | 4,5 |
| 4 | 10 | 6 | 8 | 0 | 6 | 5 | 28 | 34 | 25 | 122 | 2,8 |
| 5 | 21 | 18 | 14 | 12 | 7 | 12 | 17 | 26 | 27 | 154 | 3,5 |

| | | | | | | | | | | | |
|--------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|-------------|--------------|
| 6A | 20 | 12 | 13 | 12 | 11 | 8 | 28 | 45 | 40 | 189 | 4,3 |
| 6B | 26 | 47 | 47 | 21 | 42 | 32 | 62 | 75 | 72 | 424 | 9,7 |
| 7F | 9 | 6 | 6 | 10 | 5 | 5 | 14 | 21 | 14 | 90 | 2,1 |
| 9V | 5 | 11 | 12 | 7 | 10 | 10 | 23 | 32 | 30 | 140 | 3,2 |
| 14 | 134 | 123 | 112 | 137 | 102 | 94 | 163 | 178 | 180 | 1223 | 27,9 |
| 18C | 16 | 20 | 19 | 23 | 29 | 13 | 20 | 42 | 43 | 225 | 5,1 |
| 19A | 14 | 9 | 18 | 14 | 7 | 8 | 26 | 18 | 31 | 145 | 3,3 |
| 19F | 13 | 21 | 17 | 10 | 10 | 18 | 68 | 35 | 43 | 235 | 5,4 |
| 23F | 7 | 15 | 22 | 16 | 15 | 13 | 41 | 48 | 58 | 235 | 5,4 |
| Outros | 51 | 39 | 36 | 55 | 32 | 29 | 213 | 188 | 191 | 834 | 19,1 |
| Total | 353 | 353 | 338 | 343 | 306 | 270 | 768 | 805 | 840 | 4376 | 100,0 |

Fonte: Proposta para introdução da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) no calendário básico de vacinação da criança (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010)

Estudo publicado em 2003, referente às cepas isoladas entre 1977 e 2000, identificou 9 sorotipos (1, 5, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) como os mais frequentes em menores de 5 anos com DPI, no Brasil. Em uma avaliação temporal observou-se tendência de aumento da incidência do sorotipo 14 e diminuição do sorotipo 1 (BRANDILEONE et al., 2003).

Estudos realizados em Salvador, Bahia (NASCIMENTO-CARVALHO et al., 2003) e no Distrito Federal (VIEIRA et al., 2007) identificaram 8 sorotipos como os mais prevalentes (5, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) em casos de DPI e meningite respectivamente. Em Uberlândia a distribuição foi semelhante, identificando 10 sorotipos importantes (1, 3, 5, 6A, 6B, 9V, 10A, 14, 18C e 19F) (MANTESE et al., 2003). Em Goiânia, o estudo prospectivo de vigilância de base populacional - LEAP (*Latin American Epidemiological Assessment of Pneumococcal Invasive Disease*) identificou os sorotipos 14, 6B, 18C, 23F, 19A, 19F, 3, 9V como responsáveis por 80% dos casos de DPI (ANDRADE_b et al., 2011).

Estudo realizado em 2014, em Porto Alegre, identificou a composição genética dos sorotipos recuperados de pacientes com doença pneumocócica invasiva, em períodos pré e pós-vacinal (2007-2012). Os sorotipos 10A, 13, 15A, 15B / C, 17F, 23B, 29, 35A e 33F só foram encontrados no período pré-vacinal, e 7C, 9A, 28A e 38 no pós-vacinal. Os sorotipos mais comuns recuperados foram 14, 3, 4, 23F, 7F, 9V, 12F, 20, 19F,

8, 19A, e 5 (CAIERÃO et al., 2014). Outro estudo apontou também o sorotipo 14 como o mais prevalente e o sorotipo 19A (MOTT et al., 2014).

O surgimento de cepas de *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina, em decorrência de mutações cromossômicas e alterações nas proteínas ligadoras do antibiótico na parede bacteriana, foram aparentemente restritas à África do Sul na década de 1970, disseminaram-se pelo mundo e ganharam espaço cada vez maior como agentes de infecções comunitárias e hospitalares (TORRES et al., 2013).

A emergência de pneumococos resistentes a antimicrobianos, como beta-lactâmicos, macrolídeos e quinolonas tem sido encontrado em todo o mundo (FABIO, DI et al., 2001; CASTANHEIRA et al., 2004; ORELLANO et al., 2008), inclusive no Brasil (MOREIRA et al., 2003; YOSHIOKA et al., 2011; PORTO et al., 2012), acarretando aumento da letalidade e dos custos do tratamento.

Cepas de pneumococo enquadradas com resistência intermediária (CIM < 0,06g/mL) e resistência elevada (CIM > 2,0 g/mL) à penicilina, também denominadas penicilino-não-susceptíveis, são variáveis em regiões do mundo e por país, chegando a 40% a 60% dos casos de infecção pneumocócica, nos últimos anos na França, Espanha, México, Chile e Israel (MARTINEZ, 2005). Os sorotipos frequentemente relacionados com resistência à penicilina (14, 23F, 6B, 19A, 19F, 6A e 9V), são considerados prioridade para o desenvolvimento de vacinas (VALENZUELA et al., 2009; YOSHIOKA et al., 2011)

Dados brasileiros de resistência à penicilina, publicados no relatório do SIREVA II (2010), provenientes de 140 isolados de meningites revelaram que os sorotipos com maior resistência entre os analisados foram os tipos 14, 9V, 6C, 6B/6D, 6A, 19A, 19F e 23F.

1.2 Vacinas Pneumocócicas

Felton e Bailey isolaram pela primeira vez, em 1926, um polissacarídeo capsular que culminou com o desenvolvimento da primeira vacina baseada em polissacarídeo

capsular em 1977 (BOGAERT; HERMANS; et al., 2004). No entanto, o uso da penicilina, por volta de 1940, nos EUA, mostrou-se muito eficiente no controle de doenças pneumocócicas, levando ao desinteresse do mercado pelo desenvolvimento de vacinas (AUSTRIAN, 1981). Somente com o aparecimento de cepas resistentes do pneumococo restabeleceu-se o interesse pelas vacinas (MARTINEZ, 2005) (Geng et al., 2014).

Estão disponíveis dois tipos de vacinas pneumocócicas: polissacarídica e peptídica (conjugada). Em 1977 foi licenciada a vacina polissacarídica 14-valente que foi expandida para a vacina polissacarídica 23-valente (VPP23V), aprovada em 1983, contemplando os sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F com cobertura contra 88% das cepas identificadas nos EUA como causadoras de bacteremia, meningite e otite média aguda (BOGAERT et al., 2004; ROSA et al., 2006).

Vacinas polissacarídeos induzem resposta imune pela ativação de linfócitos B e não necessitam da ativação de linfócitos T auxiliares, são classificadas como antígenos T-independentes. Este tipo de vacina é indicado para a população acima de 60 anos. Após introdução a VPP23V resultou em baixa proteção em crianças menores de 2 anos por estas não possuírem boa resposta aos antígenos polissacarídeos (DARKES; PLOSKER, 2002).

As vacinas conjugadas ficaram conhecidas como uma nova geração de vacinas. Desde 1929 era sabido que a ligação do polissacarídeo com proteínas carreadoras aumentava a sua imunogenicidade (POLAND, 1999). A conjugação dos polissacarídeos a uma proteína carreadora é altamente imunogênica e, a partir dos 2 meses de idade já induz a produção de IgG e, conseqüentemente, memória imunológica por permitir uma resposta imunológica do tipo T-dependente.

O advento da vacina conjugada permitiu a proteção eficaz para crianças menores de 2 anos de idade, grupo mais susceptível às doenças pneumocócicas, além da indução de memória imunológica e proteção mais duradoura (WHO, 2007; BLACK et al., 2000), promovendo redução substancial no número de casos de doenças pneumocócicas

invasivas, em vacinados e não vacinados. Este último apontado como benefício adicional de proteger também a população não vacinada, também conhecido como “efeito indireto” ou “proteção de rebanho”(MUSHER, 2006; PILISHVILI et al., 2010)

Para garantir resposta imune satisfatória o número de sorotipos bacterianos que podem ser incluídos em uma vacina conjugada é limitado, devido ao fato que grande quantidade de proteína carreadora pode comprometer a resposta imune ao polissacarídeo (WHO, 2008). Foram desenvolvidas até o momento três vacinas conjugadas VPC-7, VPC-10 e VPC-13. Atualmente disponíveis têm-se as vacinas VPC-10 e VPC-13 valente.

1.2.1 Vacina pneumocócica conjugada 7-valente (VPC-7)

A vacina pneumocócica conjugada heptavalente, licenciada como Prevnar® por *Wyeth Pharmaceuticals* nos EUA em 2000, foi a primeira vacina conjugada contra o pneumococo e seu desenvolvimento foi baseado nos 7 sorotipos mais comuns em crianças da América do Norte e Europa Ocidental, contendo os polissacarídeos capsulares 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F de *S. pneumoniae*, conjugados, individualmente, com o toxóide diftérico CRM 197.

A vacina heptavalente oferece proteção contra a maioria dos sorotipos relacionados com a resistência microbiana (14, 6A, 6B, 9V, 19F e 23 F) e está indicada para a imunização ativa de criança de 6 semanas a 9 anos. A VPC-7 previne doenças pneumocócicas associadas aos sorotipos incluídos na vacina e, além destes ao sorotipo 6A, devido a relação genética entre os sorotipos 6A e 6B, havendo resposta imunológica cruzada entre estes (CDC, 2000; ROSA et al., 2006)

A VPC-7 foi licenciada após publicação dos resultados do *Northern California Kaiser Permanente effectiveness trial* (NCKP), ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, com 37.868 crianças, das quais 18.927 receberam a vacina pneumocócica conjugada (VPC-7) e as demais a vacina conjugada meningocócica tipo C em três doses aos 2, 4 e 6 meses de idade, seguidas de um reforço entre 12 e 15 meses de idade (Black et al 2000). Este estudo demonstrou eficácia da VPC-7 contra DPI de 97,4% (IC 95%: 82,7- 99,9) e de 7% (IC 95%: 4,1 – 9,7) para OMA por todas as causas (BLACK et al., 2000).

O esquema de 4 doses distribuídos aos 2, 4 e 6 meses e reforço entre 12 a 15 meses de idade demonstrou segurança e eficácia; embora evidências sugerem que esquema com 3 doses (2 doses nos primeiros seis meses e reforço com 2 anos de vida) tenha efetividade semelhante ao esquema de 4 doses (WHITNEY et al., 2003). A VPC-7 pode ser administrada concomitantemente com outras vacinas como DTP, hepatite B e *H. influenzae* tipo b (ADAM et al., 2003; CDC, 2005).

O monitoramento da VPC-7 após sua introdução revelou segurança e boa tolerância. Foi também demonstrada uma redução nas infecções causadas pelos sorotipos contidos nesta vacina e aumento da infecção por sorotipos não contemplados na VPC-7 (MUÑOZ-ALMAGRO et al., 2008; TECHASAENSIRI et al., 2010). Este aumento não foi tão significativo quanto a queda nas DPI causadas pelos sorotipos vacinais, exceto para o sorotipo 19A que nos últimos anos assumiu grande importância devido a emergência crescente e por ser a causa mais comum de doença invasiva remanescente nos países que adotaram a vacina 7V (KAPLAN et al., 2004; GENG et al., 2014). Atualmente, mais de 40% das DPI nos EUA são causadas pelo sorotipo 19A (PILISHVILI et al., 2010).

1.2.2 Vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC-10)

Em abril de 2009 o *European Medicines Agency* (EMA) aprovou a VPC-10 (HAUSDORFF et al., 2009): licenciada como Synflorix® produzida pelo laboratório GlaxoSmithKline (GSK), constituída pelos sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F, contendo os sorotipos 1, 5 e 7F a mais do que os incluídos na VPC-7.

Na VPC-10 há três proteínas carreadoras diferentes: a proteína D, toxóide diftérico (DT) e toxóide tetânico (TT ou T). A principal transportadora é a proteína D usada na conjugação dos sorotipos 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V e 14, e presente na superfície de todas as cepas de *Haemophilus influenzae*, inclusive o *Haemophilus influenzae* não tipável (NTHi). O toxóide diftérico por sua vez é utilizado na conjugação do sorotipo 19F e o toxóide tetânico na conjugação dos sorotipos 18C (HAUSDORFF et al., 2009; VESIKARI et al., 2009).

A eficácia protetora da VPC-10 contra a DPI foi baseada na comprovação da não inferioridade de novas formulações em termos de imunogenicidade à VPC-7 conforme determinação da OMS definida para o licenciamento de novas vacinas pneumocócicas conjugadas (WHO, 2005).

Ensaio clínico de comparação direta com a VPC-7 mostrou a não inferioridade da resposta imunológica da VPC-10, medida por ELISA, para todos os sorotipos, exceto para o 6B e 23F cujos vacinados, aos 2, 3 e 4 meses, atingiram o nível imunogênico de anticorpos, ou seja, 0,20 µg/mL, um mês após a terceira dose da VPC-10 em 65,9% e 81,4% respectivamente para os sorotipos 6B e 23F, versus 79,0% para o sorotipo 6B e 94,1%, para o sorotipo 23F, após três doses da VPC-7 (GLAXOSMITHKLINE, 2008; VESIKARI et al., 2009).

A porcentagem de indivíduos vacinados com a VPC-10 que atingiram o nível imunogênico para os três sorotipos adicionais foi de 97,3% para o sorotipo 1, tipo 5 de 99% e sorotipo 7F de 99,5% e considerada tão boa quanto a resposta agregada da VPC-7 de 95,8% contra os 7 sorotipos comuns (VESIKARI et al., 2009).

A VPC tem sido eficaz na redução da carga da doença. A VPC-7 valente reduziu a incidência de DPI, número de consultas por doenças respiratórias de vias aéreas superiores e inferiores, consumo de antibióticos e incidência de doenças invasivas por pneumococo por cepas resistentes a antibióticos não apenas nas crianças vacinadas, como em adultos e idosos (BRICKS; BEREZIN, 2006). No Brasil os três sorotipos a mais incluídos na VPC-10 são importantes agentes de doença pneumocócica, particularmente nas pneumonias em crianças com mais de um ano de idade (SBP; SBIM, 2010).

Espera-se que o uso da VPC-10 amplie a prevenção dos casos de OMA causados não apenas pelos sorotipos de pneumococos contemplados na vacina, mas também os causados pelo *Haemophilus influenzae*, capacidade atribuída ao uso da proteína D do *Haemophilus influenzae* como carreador protético. O potencial benefício adicional da proteção contra as infecções causadas pelo HiNT e, a adição de três sorotipos (1, 5 e 7F) aos sete sorotipos já contemplados na vacina PC-7V (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)

(PRYMULA et al., 2006) aumenta o potencial de cobertura desta vacina para prevenção de doença pneumocócica e OMA em crianças.

O esquema vacinal na faixa etária de 6 semanas até 6 meses de idade consiste em três doses de 0,5 mL com intervalo mínimo de 1 mês entre as doses e, o reforço 6 meses após a última dose, preferencialmente entre 12 e 15 meses de idade. Na faixa etária de 7-11 meses de idade o esquema é de duas doses com intervalo mínimo de um mês e terceira dose recomendada no segundo ano de vida, com intervalo de pelo menos 2 meses. Para as crianças com 12-23 meses de idade o esquema consiste em duas doses com intervalo mínimo de dois meses e não há dose de reforço estabelecida (GLAXOSMITHKLINE, 2008).

A administração da VPC-10 pode ocorrer concomitante com qualquer uma das vacinas monovalentes: contra difteria-tétano-pertussis acelular (DTPa), vacina contra hepatite B, vacina inativada contra poliomielite (IPV), vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), vacina contra difteria-tétano-pertussis de célula inteira (DTPw), vacina contra sarampo-caxumba-rubéola (MMR), vacina contra varicela, vacina conjugada meningocócica do sorogrupo C (conjugada com CRM₁₉₇ e TT), vacina pólio oral (OPV) e vacina contra rotavírus ou as combinadas: DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib. Entretanto, vacinas injetáveis diferentes devem sempre ser administradas em locais distintos (GLAXOSMITHKLINE, 2008; BRASIL et al., 2010).

1.2.3 Vacina pneumocócica 13 valente (VPC-13)

A vacina pneumocócica conjugada 13 valente, substituiu a VPC-7 valente, inclui além dos sorotipos presentes na VPC-10 os sorotipos 3, 6A e 19A, produzida pelo laboratório Pfizer e comercializada como Prevnar 13®. Cada 0,5 mL é formulado para conter 2,2 µg de sorotipo 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F; 4,4 µg de sorotipo 6B, conjugados a proteína CRM 197 diftérica não tóxica (WYETH..., 2013)

Ensaios clínicos demonstraram segurança e imunogenicidade de que a VPC 13, também pode ser administrada concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina (BRYANT et al., 2010; KIENINGER et al., 2010; YEH et al., 2010).

A VPC-13 está indicada para lactentes com até 6 meses de idade com esquema vacinal de 3 doses e mais o reforço, como também para crianças acima de 6 meses até 5 anos. Na faixa etária entre 7 -11 meses duas doses e um reforço entre 12 e 15 meses; entre 12 - 23 meses o esquema é de 2 doses e na faixa de 24 meses e 5 anos única dose. Essa vacina também pode ser administrada com qualquer uma das vacinas contra difteria, tétano e pertussis (DTP) ou difteria, tétano e pertussis acelular (DTPa), *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), poliomielite inativada, hepatite, meningocócica C (conjugada), sarampo, caxumba e rubéola (MMR) e varicela (WHYTE/PFIZER, 2014).

Dados da vacinação pneumocócica na rotina de imunização do Reino Unido com esquema de duas doses no primeiro ano, seguido de reforço após 12 meses de idade, mostraram que a mudança da vacina de VPC 7 para VPC13 manteve a redução da doença causada pelos 7 sorotipos e levou a uma grande redução de doença pelos 6 sorotipos adicionais em menos de um ano de programa, semelhante ao observado na implementação da VPC7. A vacinação com a 7 ou 13 valente também não demonstrou diferenças de segurança e tolerabilidade significativas, dando suporte à conclusão de que a VPC 13 será tão efetiva quanto a VPC 7 na prevenção da doença pneumocócica causada pelos 7 sorotipos em comum e na ampliação da proteção pelos sorotipos adicionais (HEALTH PROTECTION AGENCY, 2011).

1.3 Vacinas pneumocócicas no Programa Nacional de Imunização no Brasil

A vacina VPP23V foi incorporada no Programa Nacional de Imunização (PNI) em 1992 e desde 1999 é aplicada durante a Campanha Nacional de Vacinação do Idoso, com vistas a atingir a população com mais de 60 anos. A VPC-7V foi incorporada em 2001, e esteve disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE) para grupos em condições clínicas especiais descritas no Quadro 1 (BRASILMINISSTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Quadro 1 – Condições clínicas especiais que assegurava a imunização com a VPC-7v no CRIE

| | |
|---|---|
| HIV/Aids; | Diabetes mellitus; |
| Asplenia anatômica e doenças relacionadas; | Fístula liquórica; |
| Pneumopatias crônicas, exceto asma; | Fibrose cística |
| Asma grave em uso de corticoide em dose imunossupressora; | Doenças neurológicas crônicas incapacitantes; Implante cóclea; |
| Cardiopatias crônicas; | Trissomias; |
| Nefropatias crônicas/ hemodiálise/síndrome nefrótica; | Imunodeficiências congênitas; |
| Transplantados de órgãos sólidos ou medula óssea; | Hepatopatias crônicas; |
| Imunodeficiência devido a câncer ou imunossupressão terapêutica; | Doenças de depósito; |
| Crianças menores de 1 ano de idade, nascidas com menos de 35 semanas de gestação submetidas a assistência ventilatória (CPAP ou ventilação mecânica). | |

Fonte: Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Foi instituído no Brasil através do PNI a VPC-10V no calendário básico de vacinação da criança a partir de março de 2010 (BRASIL.PORTARIA MINISTERIAL Nº 3.318 DE 28 DE OUTUBRO DE 2010). Assim como acontece com outras vacinas introduzidas recentemente, estudo de custo-efetividade da VPC foi realizado antes de sua introdução (SARTORI et al., 2010) para apoiar à tomada de decisão.

O potencial para reduzir a mortalidade, de acordo com o estabelecido pela Meta do Milênio, um compromisso firmado no ano 2000 pelos 192 países membros da Organização das Nações Unidas, ao analisar os maiores problemas mundiais, e se estabeleceu 8 Objetivos do Milênio que devem ser atingidos por todos os países até 2015. A Meta 4 – reduzir a mortalidade infantil, assim como a disponibilidade de recursos foram componentes cruciais do processo de tomada de decisão de introdução de vacinas (OLIVEIRA et al., 2013). No cenário nacional ainda foi firmado o acordo de transferência de tecnologia, entre a GlaxoSmithKline (GSK) e o Instituto de Tecnologia Bio-Manguinhos/FIOCRUZ (BRASIL, 2010)

A cobertura de sorotipos pela VPC10 no Brasil de acordo com os relatórios do SIREVA II , no período de 2000 a 2010, foi estimada em 77,7% (BRASIL, 2010), e no estudo conduzido em Goiânia entre crianças menores de 36 meses foi revelado uma cobertura de 80% (ANDRADE_b et al., 2011)

No ano da introdução, com objetivo de imunizar um grupo etário maior, quatro esquemas vacinais diferenciados por faixa etária de início do esquema de vacinação foram adotados (Tabela 3).

Tabela 3 - Esquema vacinal aplicado no ano de introdução da vacina pneumocócica conjugada 10 valente no Brasil.

| IDADE EM MESES | NÚMERO DE DOSES | REFORÇO |
|--|----------------------------------|--|
| Crianças entre 2 a 6 meses 2- 4 - 6 ou 3- 5 - 7 ou 4- 6 - 8 ou 5 - 7 - 9 ou 6 - 8 -10 | 3 doses com intervalo de 2 meses | 1 dose preferencialmente entre 12 e 15 meses |
| Crianças entre 7 a 11 meses 7 - 9 ou 8 - 10 ou 9 - 11 | 2 doses com intervalo de 2 meses | 1 dose preferencialmente entre 12 e 15 meses |
| Crianças entre 10 e 13 meses 10 - 12 ou 11 - 13 | 2 doses com intervalo de 2 meses | Nesta faixa etária não há necessidade de reforço |
| Crianças entre 12 < 24 meses 12 a < 24 | Dose única | ----- |

Fonte: Adaptado da Proposta para Introdução da Vacina Pneumocócica 10-Valente (conjugada) no Calendário Básico de vacinação da Criança (BRASIL et al., 2010).

Após o primeiro ano de introdução da vacina, esta passou a ser administrada em três doses mais um reforço. A primeira dose aos 2 meses, a segunda dose aos 4 meses e a terceira dose aos 6 meses, e uma dose de reforço aos 12 meses de idade (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010).

1.4 Avaliação Econômica em Saúde

Durante muito tempo, principalmente no âmbito da assistência médica, era suficiente demonstrar que os benefícios de uma tecnologia excediam os potenciais danos antes de sua incorporação na prática. Entretanto, em todo o mundo a preocupação dos gestores dos serviços de saúde perante a limitação de recursos tem como marco histórico o fato de que, após a Segunda Guerra Mundial, os gastos com a saúde passaram a crescer de maneira significativa nos países desenvolvidos em consequência do grande desenvolvimento tecnológico (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2008)

A economia da saúde surge como área específica de conhecimento em 1963 amparada nas especificidades do mercado de cuidado médico, com aplicação da avaliação da economia em saúde sistematizada em 1977 (WEINSTEIN; MANNING JR, 1997). A análise econômica busca identificar e tornar explícitos critérios que possam ser úteis na decisão de como usar os escassos recursos, aumentando a transparência do processo de tomada de decisão, sobre a expressão das tecnologias em saúde (DRUMMOND et al., 2005).

Avaliação econômica pode ser definida como a análise comparativa das ações alternativas em termos de custos e desfechos, pode incorporar fatores monetários, quantitativos e qualitativos (DRUMMOND et al., 2005). Estas avaliações podem ter como objetos de análise: tecnologias, serviços e programas de caráter preventivo, diagnóstico ou terapêutico. Entende-se por tecnologias medicamentos, vacinas, equipamentos e procedimentos técnicos, sistemas organizacionais, educacionais, de informação e de suporte e os programas e protocolos assistenciais (BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE, 2009).

A realização de qualquer avaliação econômica requer identificação, quantificação, valoração e comparação de custos e desfechos das estratégias consideradas. Os métodos e ferramentas de avaliação econômica estão enraizados no problema fundamental que os economistas caracterizam a tomada de decisão: fazer

escolhas entre alternativas no contexto de recursos escassos (WALKER et al., 2010). Geralmente os estudos de custo-efetividade são utilizados de forma genérica para descrever todos os tipos de análise, entretanto características distintas são apresentadas entre os tipos de estudos econômicos.

No Brasil, o crescimento exponencial dos gastos em saúde, especialmente a partir da década de 80, tem contribuído para o aumento do interesse por estudos de avaliação econômica. É sabido que os recursos são escassos e findáveis e, a alocação de verbas no setor saúde não teve incremento significativo nos últimos anos, o contrário foi o crescimento exponencial das necessidades e demandas (DRUMMOND et al., 2005).

Com o objetivo de padronizar a elaboração das avaliações econômicas em saúde, muitos países desenvolveram diretrizes próprias. Essas diretrizes apresentam variabilidade quanto: perspectiva recomendada, custos a serem incluídos, fontes de custos a serem consultadas, metodologias para as estimativas, assim como as taxas de descontos a serem aplicadas (GARBER; PHELPS, 1997; DRUMMOND et al., 2005; BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE, 2009).

Na Tabela 4 as recomendações aplicadas em estudos econômicos nacionais conforme as Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias para o Ministério da Saúde estão descritas (BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE, 2009).

Tabela 4 - Resumo das diretrizes recomendadas em estudos de avaliação econômica pelo Ministério da Saúde

| COMPONENTE ESTRUTURAL | RECOMENDAÇÃO |
|------------------------------|--|
| Perspectiva | Sistema de Saúde como órgão comprador de serviços ou prestador de serviços de saúde; Sociedade. |
| Tipo de análise | Como cada avaliação tem seu escopo e limitações particulares. O tipo de estudo selecionado deve ser claramente |

| | |
|---|---|
| | apresentado e justificado com respeito à questão que propõe a responder. |
| Componentes de custos a serem incluídos | Dependente da perspectiva do estudo |
| Fonte de custo | Tabela de remuneração do SUS (em concordância com a perspectiva) |
| Taxa de desconto | 5% |
| Análise de Impacto Financeiro | A análise desses efeitos deve ser feita em separado dos estudos de custo-efetividade. |

Fonte: Adaptado de Brasil. Ministério da Saúde (2009).

Atualmente, conforme proposto por Drummond et al (2005) e aceito internacionalmente os estudos de avaliação econômica são categorizados em estudos parciais de avaliação econômica, que consideram custos e/ou desfechos, sem necessariamente envolver a comparação entre as alternativas, e compreendem os estudos de custo de doença e custos de programa e, estudos completos de avaliação econômica. Estes estudos incluem comparações de custos e desfechos de duas ou mais alternativas e incluem estudos de custo-benefício, custo-efetividade, custo-utilidade, e custo-minimização.

1.4.1 Estudos parciais de avaliação econômica

Os estudos de custos de doença e custos de programas de intervenção são etapas necessárias e essenciais para a realização de estudos econômicos de intervenções de saúde (DRUMMOND et al., 2005).

1.4.1.1 Estudo de custo de doença

Os primeiros estudos econômicos identificados na literatura data do final da década de 1950 e início dos anos de 1960. Estes são estudos de custos de doença (ECD), cujos objetivos são identificar e mensurar os custos totais atribuíveis a uma determinada doença (ARAÚJO, 2011). A essência do método empregado nesse tipo de estudo constitui

em: 1) reconhecimento dos casos; 2) a identificação, mensuração e avaliação dos custos relativos à doença investigada e 3) cálculo de custos da doença. As principais razões para que a aplicação de um estudo de custos de doença possa ser concebido são: i) fornecer dados de entrada para uma análise de avaliação econômica; e ii) descrever carga global de uma doença específica para o sistema de saúde ou para a sociedade (ARAUJO, 2011).

A carga econômica da doença pode indicar quais agravos à saúde têm o maior impacto econômico, ajudando na decisão de quais doenças requerem maior alocação de recursos para seu tratamento (NITA et al., 2010).

Duas metodologias podem ser usadas na estimativa de custos de doença – estimativa baseada na prevalência e na incidência. O custo da doença em relação à sua prevalência considera todos os casos existentes durante um período de tempo determinado, em geral um ano, assim como os recursos utilizados para sua prevenção, tratamento e reabilitação.

Habitualmente também são incluídos nas análises os efeitos provocados em consequência da morbidade e mortalidade durante o ano considerado. Por outro lado, o custo da doença baseado na incidência concentra-se nos casos novos da doença que foram detectados em um determinado ano, e no consumo de recursos que eles implicam, a partir de seu diagnóstico até a superação da doença, seja por cura ou falecimento (SILVA, 2003a; COSTA, AMNC; SECOLI, SR; NITA, 2010).

Custo é um componente essencial em todas as formas de avaliações econômicas; nos estudos de custos de doenças podem ser incluídos os custos do setor saúde, o valor da perda de produtividade pelo paciente ou cuidador e os custos intangíveis. Na literatura, tradicionalmente, os custos têm sido classificados em custos diretos, indiretos e intangíveis, detalhados a seguir:

- a) Custos diretos: são referentes à recursos efetivamente empregados no cuidado da doença; são classificados ainda em **custos médicos** e **não médicos**. Os custos diretos médicos são aqueles relacionados ao fornecimento de serviços médicos, tais como: internações, honorários médicos, exames, medicamentos e custos de quaisquer eventos adversos, ou

seja, aqueles estritamente relacionados às ações em saúde necessárias à intervenção ou doença estudada. Os custos diretos não médicos são aqueles relacionados às despesas com transporte, contratação de cuidadores, dietas especiais, que sejam resultado direto da doença, mas não relacionados aos serviços médicos (DRUMMOND et al., 2005; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2008; NITA et al., 2010).

b) Custos indiretos: são os referentes à perda de produtividade em função da doença ou seu tratamento, que pode incorrer no próprio paciente ou em seus cuidadores. Pode ser medido de duas formas: por absenteísmo (falta ao trabalho devido a doença, tratamento, mortalidade e incapacidade permanente) ou presenteísmo (paciente ou cuidador estão trabalhando, mas a produtividade é reduzida por causa dos problemas de saúde) (ARAUJO, 2011). Também é considerado custo indireto o custo relacionado à utilização do tempo pelo paciente ou cuidador para o tratamento da doença ou cuidados relacionados a ela. Assim, a parcela de tempo dedicada ao trabalho e ao lazer se reduz em decorrência de um estado de doença (VANNI et al., 2009).

c) Custos intangíveis: associados aos aspectos intangíveis de uma intervenção ou condição de saúde, a exemplo: perda de bem-estar, sofrimento, dor, ansiedade etc. Apesar de terem sua inclusão recomendada, em geral não o são devido as dificuldades em mensurá-los (DRUMMOND et al., 2005; VANNI et al., 2009; ARAUJO, 2011).

Nos estudos de avaliação econômica e estudos de custo da doença a escolha da perspectiva adotada (Tabela 5) depende de quem paga e quem recebe os benefícios da intervenção em saúde que está sendo avaliada, ou seja, pela questão que o estudo destina-se a responder. Deve ser claramente definida nas etapas iniciais do estudo, os custos que serão incluídos são dependentes da perspectiva do estudo (DRUMMOND et al., 2005; COSTA, AMNC; SECOLI, SR; NITA, 2010).

Tabela 5 - Componentes de custos adotados de acordo com a perspectiva do estudo.

| PERSPECTIVA | CUSTOS MÉDICOS | CUSTOS NÃO MÉDICOS | CUSTOS INDIRETOS |
|--------------------|--|---------------------------|-------------------------|
| Sociedade | X | X | X |
| Sistema de saúde | X | - | - |
| Família/paciente | X (despesas sem cobertura pelo sistema de saúde) | X | x |

Fonte: (ARAUJO, 2011).

Estudos de custo de doença são considerados, atualmente, ferramenta importante no âmbito da saúde pública, pois na prática permite quantificar os recursos gastos pelo sistema e carga da doença para a sociedade, ou seja, fornece uma estimativa monetária do ônus econômico da doença.

1.4.1.2 Estudos de Custos de Programa

O objetivo do estudo de custos de programa é estimar os custos de uma intervenção de saúde, incluindo intervenções clínicas, preventivas e de políticas públicas de saúde.

Para determinar custos de programas, os custos para recursos usados para prover tratamentos de saúde são geralmente categorizados como custos operacionais e custos de capital. Os custos operacionais são os custos necessários para prover bens e serviços de um programa e são considerados cumulativos ao longo do período de orçamento, geralmente calculados anualmente. Enquanto custos de capital são os custos usados na compra de equipamentos que tenham uma vida útil maior que um ano (TOSCANO, 2006). Custos de capital ocorrem em um único momento no tempo e, podem ser usados durante “toda a vida” do programa.

1.4.1.2.1 Estudo de custos de programa de vacinação

Na avaliação dos custos de programa de vacinação, duas abordagens são identificadas: 1º) custeio completo (do inglês *full costing*) e 2º) custeio incremental. No custeio completo incluem-se os custos de todos os recursos empregados na execução de um programa de vacinação, incluindo infraestrutura básica. Ao passo que o custeio incremental considera apenas a diferença entre os custos decorrentes da introdução da nova vacina versus os custos basais do programa, isto é, sem considerar a nova vacina em questão (WALKER et al., 2010). O custo da introdução da nova vacina seria, portanto, a diferença entre os custos totais do programa nacional de imunização com a nova vacina e os custos totais do programa nacional de imunização sem a nova vacina.

A mensuração do uso de recursos pode ser feita *ex ante* ou *ex post* à introdução da nova vacina. Os custos que ocorrem previamente ao evento da doença, dependem de dados econômicos, demográficos, epidemiológicos, tecnológicos e estruturais do programa de vacinação. As estimativas de custos de programas de vacinação enfrentam as mesmas dificuldades das estimativas de custos de doenças e podem ser aplicadas as abordagens *bottom-up* ou *top-down* (MOGYOROSY; CANDRIES, 2005), discutidas na seção 1.5.

Na introdução de uma nova vacina além do preço da dose da vacina e seu custo de administração, outros custos a serem incluídos são os decorrentes de eventuais desperdícios. Deve-se considerar também o estado anterior do sistema de distribuição: transporte, rede de frio, recursos humano etc. Quando o programa opera no limite de infraestrutura novos investimentos são requeridos, como expansão da rede de frio, de modo que os custos adicionais da inclusão de uma nova vacina não se referem apenas a esta, mas também ao aumento de capacidade para comportar seu armazenamento e distribuição (VALENTIM, 2009).

Finalmente, ganho de eficiência, pode haver, quando são introduzidas vacinas combinadas ou uma combinação de vacinas, especialmente quando são administradas juntamente com o cronograma existente. Por exemplo, os custos associados com o treinamento, material gráfico e mobilização de pessoal podem ser compartilhados entre diferentes antígenos, ao invés de incorridos separadamente para cada vacina. Como também é importante reconhecer que mudanças na mortalidade infantil podem ser

decorrentes de tecnologias já implantadas, como exemplo, a vacinação contra o rotavírus pode influenciar na incidência da Hib.

1.4.2 Estudos completos de avaliação econômica

Nestes estudos de custo desfecho ocorre a comparação dos custos e resultados de estratégias alternativas (DRUMMOND et al., 2005).

a) Custo-benefício

Na análise de custo-benefício (ACB) os desfechos são convertidos em unidades monetárias. Uma vez que a unidade dos estudos de custo-benefício é somente monetária, a análise de custo-benefício torna mais fácil a comparação de programas de natureza diferente, como por exemplo, a comparação dos custos e benefícios de um programa de imunização e de um programa habitacional. Entretanto, esses estudos muitas vezes demandam a difícil tarefa de transformar um benefício para a saúde, tal como um ano de vida ganho, em unidade monetária (VANNI et al., 2009).

A ACB tradicionalmente ocupa uma posição de destaque nas avaliações econômicas, realizadas por economistas e gestores. Isso ocorre pois esta análise permite comparação de estratégias sanitárias (internação hospitalar, serviços de emergência, serviços ambulatoriais, custos dos funcionários, medicamentos, aluguel, material educativo, etc) com estratégias não sanitárias (serviços sociais, tempo gasto pela família, modificações na residência, etc) de determinado programa ou terapia (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2008).

b) Custo-efetividade

Estudos que medem as consequências das intervenções em unidades naturais, como anos de vida ganhos (AVG), do inglês *life years saved* (LYS), casos ou mortes evitadas, pacientes que respondem ao tratamento, entre outras, são os chamados de estudos de custo-efetividade. Essa é a forma mais comum de avaliação econômica em

saúde pela maneira prática e acessível de medir as consequências (SILVA, 2003b; SAÚDE., 2008). A metodologia, limitações, fórmulas e outras particularidades desse tipo de estudo são apresentadas com mais detalhe no decorrer desta tese.

Na análise de custo-efetividade (ACE) não se atribui valor monetário aos impactos das intervenções em saúde. No lugar de valor monetário, os impactos são medidos considerando o efeito natural mais apropriado ou unidades físicas. Unidades de medição para estes estudos podem incluir número de doenças evitadas, internações prevenidas, casos detectados, número de vidas salvas ou anos de vida salvos. A unidade de medida selecionada deve ser aquela com o impacto mais relevante para a análise (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2008)

c) Custo-utilidade

As análises de custo-utilidade (ACU) são um tipo especial de custo-efetividade, na qual a medida dos efeitos de uma intervenção considera a medição de qualidade de vida relacionada com a saúde. Expectativa de vida, anos de vida salvos ou sobrevida são medidas de desfecho com as quais os profissionais de saúde estão acostumados a lidar e são de fácil interpretação. A principal vantagem deste tipo de estudo é permitir a comparação entre diferentes estratégias de intervenção em saúde direcionadas a diferentes condições de saúde (DRUMMOND et al., 2005; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2008).

O aspecto mais importante do estudo de custo-utilidade é que as consequências de uma intervenção são medidas não apenas em quantidade de vida (anos de vida), mas também em qualidade de vida, ou seja, considera-se o nível de bem-estar e preferência do indivíduo. Esses estudos são ideais para a comparação de programas de saúde de diferentes áreas (VANNI et al., 2009). Nos estudos de custo utilidade as medidas utilizadas são: anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), do inglês *quality adjusted life year* (QALY) e anos de vida ajustados pela incapacidade física (AVAI), do inglês *disability adjusted life-years* (DALY) (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2008).

Os AVAQ's têm sido utilizados como método padrão para os estudos de avaliação de tecnologias em saúde por diferentes organismos internacionais (VANNI et

al., 2009). AVAQ's são obtidos pela quantificação da sobrevida do indivíduo, multiplicada pela medida de utilidade ou qualidade de vida, aferida por meio de questionários específicos. Por exemplo, uma medicação que proporciona um estado de saúde com qualidade de 0,6, em um período de dez anos proporciona 6 AVAQs ($0,6 \times 10 = 6$).

As medidas de qualidade de vida podem ser obtidas de diversas maneiras relacionadas aos estados de saúde relevantes para o estudo, do inglês *standard gamble, time trade-off, person trade-off* etc. Uma delas é o uso de instrumentos como o EQ-5D ou SF-36, um questionário padrão aplicado a uma amostra da população que mede e atribui valor a diferentes dimensões da qualidade de vida (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2008; VANNI et al., 2009).

d) Custo-minimização

Análise de custo-minimização (ACM) é o tipo de análise econômica mais simples, pois compara apenas os custos entre alternativas, observando que os desfechos são comprovadamente equivalentes. Normalmente este tipo de análise se inicia como um estudo de custo-efetividade e, ao ser mostrada a equivalência entre os comparadores estudados, opta-se por fazer um estudo de custo-minimização (COSTA; SECOLI; NITA, 2010). O uso desse tipo de estudo é limitado, uma vez que exige que diferentes intervenções produzam iguais consequências, de modo que, apenas os custos são comparados (VANNI et al., 2009).

Pode-se usar a seguinte fórmula:

$DCA - DCB$ ou $(DCA + ICA) - (DCB + ICB)$, onde:

DCA = custos diretos da alternativa A

DCB = custos diretos da alternativa B

ICA = custos indiretos da alternativa A

ICB = custos indiretos da alternativa B

A informação acerca do desfecho deve ser preferencialmente oriunda da literatura, tendo em vista a existência de evidência que aponte a equivalência entre as alternativas comparadas (COSTA; SECOLI; NITA, 2010).

1.4.2.1 Estudos de custo-efetividade

A dificuldade de valorizar benefícios em saúde fez com que, desde o final de 1970, as análises de custo-efetividade emergissem sobre outros tipos de análise como o método de escolha para a avaliação de programas de saúde nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Proporcionando a melhor compreensão dos desfechos como, exemplo, anos de vida salvos ou mortes evitadas (WALKER et al., 2010). Permitindo estimar o custo por unidade efetiva, ou seja, benefício clínico justificável pelo seu custo. Atualmente a ACE é a análise econômica mais utilizada nos estudos em saúde.

1.4.2.1.1 Etapas do estudo de custo-efetividade

A construção de estudos dessa natureza encontra-se alicerçada em procedimentos básicos usados na execução de avaliações econômicas e exigem rotinas sistemáticas. Envolve definição do problema, objetivo da análise e população alvo para a intervenção.

A- Perspectiva da análise

A escolha da perspectiva da análise é determinada pela natureza da pergunta do estudo, consiste em indicar quem é o interessado na resposta do estudo, quem paga é responsável pelo ônus. Todavia, de modo geral, as análises são realizadas de acordo com três perspectivas: social, institucional – pagador dos serviços de saúde ou fabricantes de equipamentos médico-hospitalares, e a individual. Os desfechos e os custos de uma intervenção são dependentes da perspectiva da análise (DRUMMOND et al., 2005; COSTA; SECOLI; NITA, 2010).

B- Custos considerados

Os custos representam o valor dos insumos – capital, trabalho, materiais, dispositivos, medicamentos, entre outros. Refletem o funcionamento da economia na qual se insere um determinado serviço, programa ou tecnologia em saúde. Em outras palavras, expressam a estrutura organizacional de um determinado sistema de saúde, suas respectivas práticas e condutas locais, remunerações etc (VALENTIM, 2009).

A terminologia custo apresenta um significado específico em economia, ligado ao custo de oportunidade. Conceitualmente custo pode ser definido como custo contábil e custo econômico. O custo contábil reflete a medida dos custos para fins de planejamento financeiro e relatórios de contabilidade de um determinado serviço de saúde. O custo econômico baseia-se no custo de oportunidade, que é o custo incorrido de uma escolha em função dos benefícios sacrificados de escolhas alternativas, ou seja, o custo de oportunidade é dado pela melhor alternativa de uso de recurso (MOGYOROSY; CANDRIES 2005).

A noção de custo de oportunidade é fundamental à avaliação em saúde, visto sua relação com o conceito de eficiência econômica, ou seja, forma de obtenção da máxima produção possível a partir de um dado montante de recursos ou, como alternativa, obtenção de determinado volume de produção necessário a partir da utilização mínima de recurso possível. A estimativa do custo total de uma intervenção, doença ou programa de saúde envolve a soma de custos diretos, indiretos e intangíveis de acordo com a perspectiva adotada.

A perspectiva interfere na seleção das categorias de custos e dos desfechos a serem avaliados. Por exemplo, na perspectiva de um sistema de saúde são selecionados custos médicos diretos e os desfechos associados à recuperação do paciente, indicadores de impacto administrativo-financeiro. Na perspectiva da sociedade os custos indiretos, por exemplo, absenteísmo associado à doença assim como o desfecho de qualidade de vida, servem para medir o impacto da intervenção e, por isso, selecionados na análise (COSTA; SECOLI; NITA, 2010).

C- Desfechos

As análises de custo-efetividade são usadas para avaliação de desfechos, no sentido de que se determine o resultado final do uso de uma dada tecnologia na saúde. Desfecho em saúde é o resultado final da realização de cuidados à saúde. A expressão desfechos em saúde é, muitas vezes, usada de maneira intercambiável com os termos consequências e benefícios.

D- Modelo econômico

A elaboração dos cálculos (custos e benefícios) é feita por meio de modelos de decisão clínica e avaliação econômica como a árvore de decisão, modelos de Markov, simulações de Monte Carlo, métodos bayesianos e outros (COSTA; SECOLI; NITA, 2010). Existem modelos desenvolvidos em programas comerciais, exemplo: TreeAge[®], ou de acesso livre como o PneuModel, ou desenvolvidos em programas como o Excel (Microsoft) exemplo o Modelo Provac – elaborado por uma iniciativa da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) com a colaboração de diversos especialistas e instituições (ANDRUS et al., 2007).

E- Horizonte temporal

Nos modelos uma estrutura representativa da análise está calcada em conhecimento da história natural da doença e do curso das alternativas terapêuticas, considerando o horizonte de tempo da análise. O horizonte temporal precisa ser longo o suficiente para capturar todos os custos e benefícios associados à intervenção (RIBEIRO; CRUZ; POLANCZYK, 2010).

F- Taxa de desconto

A realização da análise, geralmente, ocorre em momento temporal distinto da tomada de decisão. Uma vez que o custo pode ocorrer imediatamente, enquanto o desfecho ocorrerá mais tarde, como exemplo, em programas preventivos como vacinação ou no tratamento de doenças crônicas. Portanto, outro aspecto a ser considerado na ACE é a taxa de desconto, de particular importância na saúde.

Para comparar os custos e desfechos que ocorram em diferentes momentos no período de tempo, utiliza-se a taxa de desconto. Há consenso na literatura de que o caso referência (caso base) deva se situar entre 3 e 5% ano (GOLD et al., 1996; DRUMMOND et al., 2005). O Ministério da Saúde, no Brasil, recomenda a taxa de desconto de 5% (BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE, 2009). Assim, aos custos e desfechos que ocorrem no futuro são aplicadas taxas de desconto de 5% ao ano para trazê-los ao valor presente.

G- Razão de custo efetividade incremental

Os resultados de estudos de ACE são apresentados como razões de custo-efetividade incremental (RCEI). Essa razão reflete o custo incremental para se conseguir uma unidade de efetividade adicional ao se comparar uma alternativa com outra. A RCEI é calculada de acordo com a formulação abaixo, sendo resultado da comparação de diferenças dos custos entre as alternativas analisadas divididas pela diferença da efetividade obtida com as mesmas alternativas:

$$RCEI = \frac{[\text{Custo da intervenção X}] - [\text{Custo da intervenção Y}]}{[\text{Efetividade da intervenção X}] - [\text{Efetividade da intervenção Y}]}$$

Os resultados representam, então, o custo incremental ou adicional por benefício incremental ou adicional obtido. Por exemplo, como custo por anos de vida ganho, ou custo por complicação evitada ou, ainda, custo por DALY evitado.

H – Plano de CE

Em uma análise de custo-efetividade quando se compara uma nova intervenção a uma intervenção já existente com relação ao custo e a efetividade, quatro cenários são possíveis de ocorrer (VANNI et al., 2009; ARAÚJO; BAHIA, 2010) como exemplificados na Figura 1.

Cenário A (Quadrante I): a nova tecnologia proporciona custo maior, mas com maior efetividade; nessa condição a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) irá avaliar o quanto a nova tecnologia é custo-efetiva.

Cenário B (Quadrante II): a nova tecnologia quando comparada a existente é mais efetiva e mais barata, sendo assim, diz-se que a nova intervenção domina a existente; nesta condição a nova tecnologia deve ser incorporada.

Cenário C (Quadrante III): neste cenário a nova tecnologia é menos efetiva e de menor custo. Assim como no cenário A não há intervenção claramente dominante sendo necessário considerarmos a razão incremental de custo-efetividade (RCEI).

Cenário D (Quadrante IV): a nova intervenção é dominada por ser menos efetiva e de maior custo; não há respaldo para adoção.

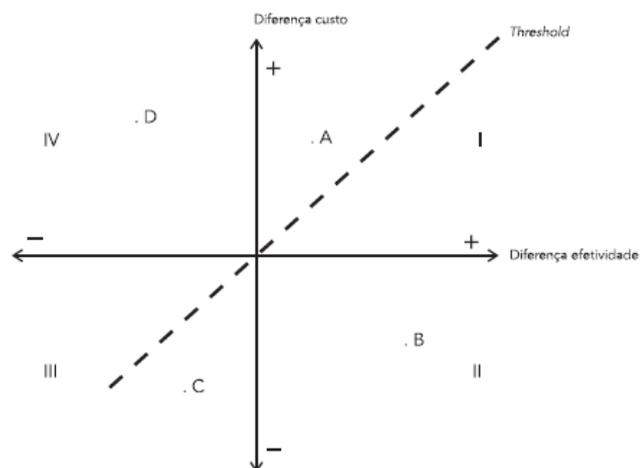


Figura 1 - Plano de custo-efetividade
Fonte: Drummond et al (2005).

A determinação do quanto de efetividade adicional, RCEI, justifica o custo extra é feita pela sociedade e depende de valores sociais e da disponibilidade de recursos. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o valor de até três vezes do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2002).

I - Análise de sensibilidade

Toda avaliação econômica apresenta certo grau de incerteza, imprecisão ou controvérsia metodológica em relação à estimativa da efetividade das intervenções, do curso da doença, das consequências sobre a qualidade de vida, da utilização dos recursos da saúde, dos custos entre outras (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2008). Além disso, incertezas podem decorrer do modelo utilizado para a análise.

As análises de sensibilidade objetivam mensurar o impacto da variação de diferentes parâmetros sobre os resultados do modelo, permitindo a identificação de suas variáveis críticas, com influência sobre os resultados e sobre as quais seria desejável a obtenção de uma estimativa mais precisa, ou de melhor nível de evidência. Objetiva também avaliar a robustez do modelo.

Diferentes tipos de análise de sensibilidade, com variados níveis de complexidade podem ser empregadas. A do tipo univariada – do inglês *one-way* consiste na variação de um parâmetro do modelo por vez, a do tipo multivariada objetiva avaliar o impacto da variação concomitante de diversos parâmetros sobre os resultados do modelo; e do tipo probabilística são atribuídas distribuições de probabilidade aos parâmetros do modelo (TEICH; TEICH, 2010).

Um modelo sensível é aquele que é instável à alteração de valores de alguns ou vários de seus parâmetros, indicando que caso estes fossem diferentes do valor estimado inicialmente, os recursos da análise econômica seriam diferentes (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2008). Por tanto, análises de sensibilidade são etapas necessárias na realização de estudos de CE.

1.4.2.1.2 Fonte de informação para estudo de custo-efetividade

Idealmente os dados de custos e efetividade de uma intervenção deveriam ser dados primários provenientes de um ensaio prospectivo de custo-efetividade desenhado com este objetivo específico (TOSCANO, 2006). Entretanto, esse tipo de estudo requer maior tempo e recursos para sua realização, limitando seu uso. É recomendada a operacionalização de revisão sistemática da literatura, para a definição das probabilidades de desfechos – evidência documentada, e pela coleta, preferencialmente de dados primários, de todos os custos, para a estimativa da utilização de recursos e seus valores (SARTI; CYRILLO, 2010).

Fonte de dados secundários, sistemas de informação em saúde, a exemplo do Brasil o DATASUS, SIH/SUS, SAI/SUS, pode ter disponível dados sobre internações hospitalares, cobertura vacinal ou dados de incidência de uma dada doença, taxas de mortalidade; estas informações podem ser combinadas para fornecer uma visão geral de dados epidemiológicos e de quantos recursos são efetivamente consumidos.

Normalmente não há uma única fonte de dados a partir do qual informações sobre perfil epidemiológico, utilização de recursos, informações de custos podem ser abstraídas. Outro importante obstáculo, especialmente aplicado aos custos, são as fontes de dados internacionais ou regionais que não são representativas da população alvo ou país. As potenciais fontes de dados a nível nacional e regional devem ser pesquisadas em cada país, com critérios para a seleção de dados, considerando sua qualidade e nível de evidência. Para estudos de custos as possíveis fontes de dados são (DRUMMOND et al., 2005; BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2008):

- a) Banco de dados hospitalares – a utilização de informação à disposição do público é preferível, pois permite que outros pesquisadores repliquem os resultados e melhora a generalização, no entanto, a qualidade destes bancos deve ser avaliada antes da análise para garantir a confiabilidade dos dados.
- b) Registros médicos e pesquisas – registro médico pode ser usado como uma fonte de informação de utilização de recursos de saúde, mas existem problemas com falta e/ou baixa qualidade dos dados, alternativa é a distribuição de questionários aos médicos, pacientes ou cuidadores como meio de recuperar informações acerca do uso de recursos de saúde.

- c) Evidências da literatura – as informações devem ser avaliadas com cautela; os dados de custo retirados da literatura devem ser específicos do país onde a análise está sendo conduzida.
- d) Opinião de especialistas – a construção de um curso de tratamento típico para estimar os custos do tratamento se torna viável com a presença de especialistas.
- e) Relatórios de organismos como a OPAS – publicações com dados específicos de carga da doença (mortalidade, morbidade e invalidez) e custos da doença se tornam importantes fontes para análise de custo-efetividade.

Os custos unitários podem ser estimados usando diferentes abordagens, dependendo dos dados disponíveis, nível de precisão e recursos disponíveis para o estudo. Para medicamentos e suprimentos médicos alguns bancos podem ser pesquisados como listas de preços nacionais ou preço de compra. Os preços devem incluir todos os impostos, descontos e encargos e, o preço de compra pode, na maioria das vezes, ser encontrado no departamento de contabilidade dos ministérios da saúde, hospital ou central de farmácias. Para os serviços médicos e hospitalares, na maioria, dos países tabelas com as taxas de serviços médicos e procedimentos estão disponíveis.

1.5 Metodologias de custeio

Não há consenso na literatura quanto a melhor prática na estimativa de custos, entretanto a descrição dos objetivos do estudo de custeio de maneira específica, mensurável, alcançável, relevante e demarcada temporalmente é recomendada e dotada de consenso na literatura. Estimar custos implica três importantes etapas: (1) a identificação dos custos relevantes à avaliação; (2) a mensuração dos recursos usados; e (3) valoração dos recursos (DRUMMOND et al., 2005; BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2008).

Na identificação dos itens de recursos pode se considerar a descrição detalhada do manejo clínico, como exemplo os descritos nas diretrizes clínicas ou definidos a partir de revisão de prontuário, da literatura, entrevistas e consultas com especialistas. É

importante ressaltar que os componentes identificados sejam classificados de forma a refletir o sistema de custeio adotado (MOGYOROSY; CANDRIES, 2005).

Na mensuração dos recursos podem ser empregadas as técnicas de microcusteio (do inglês *micro-costing*) ou macrocusteio (do inglês *gross-costing*). O microcusteio pode se basear em métodos observacionais – questionários, entrevistas, prontuários médicos, diretrizes terapêuticas, classificação contábil etc, ou em métodos baseados em participantes (ensaios clínicos, questionários etc) com coleta de dados primários. O macrocusteio pode ser realizado a partir de bancos de dados administrativos, sistema de DRG's (*Diagnosis-related Groups*) etc, ou seja, dados secundários. A escolha pela técnica dependerá do detalhamento e confiabilidade requerida pelo estudo, assim como pela viabilidade na obtenção dos dados (DRUMMOND et al., 2005; ARAUJO, 2011)

Na valoração dos componentes de custos as técnicas de cima para baixo (do inglês *top-down*) ou a técnica de baixo para cima (do inglês *bottom-up*) são empregadas. A técnica de cima para baixo (*top-down*) implica na utilização de estimativas menos detalhadas de custos, baseada em registros de despesas agregadas, como exemplo os registros do Sistema de Informação Hospitalar do DATASUS. Ao passo que na abordagem de baixo para cima (*bottom-up*) cada um dos itens ou componentes de custo é previsto separadamente (DRUMMOND et al., 2005; TAN, 2009).

A mensuração da quantidade de recursos utilizados e a valoração dos recursos constituem a essência das estimativas de custos (DRUMMOND et al., 2005) com diferentes níveis de acurácia como apresentado na Figura 2, determinados pela identificação de componentes de custo (macrocusteio ou microcusteio) e valorização dos componentes de custo (*bottom-up* ou *top-down*).

| | | Uso de recursos | |
|---------------------------|---|-------------------------|------------------------|
| | | - | + |
| Custo unitário + Acurácia | - | Top down gross costing | Top down microcosting |
| | + | Bottom up gross costing | Bottom up microcosting |

Figura 2- Nível de acurácia das metodologias de custeio.

Fonte: Tan (2009).

No microcusteio *bottom up* todos os itens de custo relevantes são mensurados e valorados individualmente, o que resulta em custos unitários específicos de pacientes. Em função da grande acurácia, é considerado como padrão ouro das metodologias de custeio para avaliação econômica. Porém a viabilidade de execução torna-se um grande desafio, principalmente em função do tempo necessário para sua realização.

No microcusteio do tipo *top down*, também são mensurados todos os itens de custo relevantes, porém, emprega custos unitários médios por paciente. No macrocusteio (*gross costing*) os itens de custo são identificados de forma agregada, englobando um ou alguns componentes de custo mais relevantes para o serviço analisado. Trata-se de um método mais factível quando comparado ao microcusteio, contudo, apresenta menor grau de precisão nas estimativas de custo como mostra a Figura 3 (DRUMMOND et al., 2005; TAN, 2009).

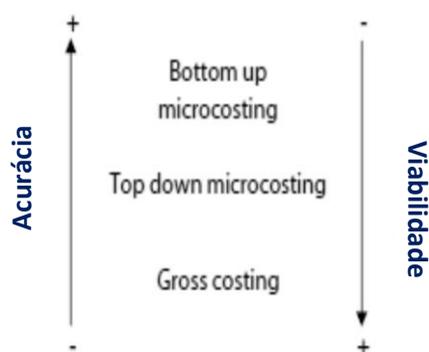


Figura 3 - Nível de acurácia e viabilidade das metodologias de custeio na estimativa de custos. Fonte: Tan (2009).

1.6 Estudos internacionais de custo-efetividade da vacinação pneumocócica conjugada em crianças

Estudos de custo-efetividade têm sido muito empregados para estratégias de vacinação, em particular introdução de novas vacinas, que tem custo muito maior aos custos das vacinas tradicionais dos Programas de Imunizações. Em particular, estudos de

CE da vacinação pneumocócica conjugada em criança foram/vem sendo conduzidos em todo o mundo, para subsidiar a decisão sobre a sua introdução nos programas de imunizações.

Historicamente, incorporações das novas vacinas, entre elas a VPC, vêm sendo promovida através do esforço global realizado para o fortalecimento dos programas de vacinação através de instituições governamentais, de atuação global como: Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF, 2010), Organização Mundial de Saúde (OMS, 2010) e Instituições não governamentais.

A GAVI (GLOBAL ALIANCE, 2013) criada em 2000, com o nome *Global Alliance for Vaccine and Immunization*, é um fundo global para acelerar os progressos da vacinação e imunização de crianças em países pobres. Fruto de uma coalizão da OMS, Unicef e Banco Mundial, com financiamento da Fundação Bill e Melinda Gates e de 17 países e outros doadores privados. Outro mecanismo inovador de captação é o *Advanced Market Commitment*, criado especificamente para acelerar a introdução da vacina pneumocócica conjugada, sobretudo para crianças menores de dois anos de idade (HOMMA et al., 2011).

Na região das Américas, o programa de vacinação da Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde (Opas/OMS), busca um consenso entre os países da região nas questões técnicas, metodológicas e políticas e administra o Fundo Rotatório de Vacinas, que atende às demandas de vacinas dos países da região das Américas, via licitação internacional de vacinas e compra para a região como um todo conseguindo obter preços, na última década, mais baixos no mercado internacional (OPAS;OMS, 2010).

A Opas/OMS criou a Iniciativa *Provac* com a finalidade de desenvolver análise econômica e de situação epidemiológica para ajudar os países a tomar decisões com base em evidências, acerca da introdução de uma nova vacina no calendário básico (PAHO, 2009).

Após o licenciamento da VPC-7 vários estudos de custo-efetividade da vacinação pneumocócica foram conduzidos em diversos países, apontando a vacinação como uma intervenção *cost saving*, e em alguns casos a custo-efetiva. A Tabela 6 mostra as análises

de custo-efetividade da vacinação pneumocócica conjugada publicadas entre 2000 e 2010, conduzidas em diversos países do mundo. Os dados de 2000 a 2009 foram adaptados do estudo de Novaes et al (2009).

Tabela 6 - Estudos de custo-efetividade da introdução da vacinação anti-pneumocócica conjugada, entre os anos de 2000 a 2010, em diversos países.

| AUTOR, ANO | PAÍS | SÍNDROMES CLÍNICAS CONSIDERADAS | PERSPECTIVA ADOTADA | RESULTADO DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA |
|-------------------|----------------------------|--|----------------------------|---|
| Hueston, 2000* | EUA | Meningite e bacteremia | Social | Custo incremental por ME – Econômica ¹ Custo incremental por CE – Econômica ¹ |
| Lieu, 2000* | EUA | DPI, Pneumonia por todas as causas e OM | Social | Custo incremental por AVS – US\$80.000 |
| Lebel, 2003* | Canadá | DPI, Pneumonia por todas as causas e OM | Social | Custo incremental por AVG – CA\$ 29.287 |
| Moore, 2003* | Canadá | DPI, DPNI, PAC e OMA | Social | Custo incremental por AVS – CA\$ 42.000 a CA\$91.000 ² |
| Ess, 2003* | Suíça | DPI, Pneumonia por todas as causas e OM por todas as causas | Social | Custo incremental por QALYG – US\$ 26.300 |
| De Wals, 2003* | Canadá | DPI, DPNI, Pneumonia por todas as causas e OMA por todas as causas | Social | Custo incremental por AVG – CA\$ 125.000 Custo incremental por QALYG – CA\$ 116.000 |
| Bos, 2003* | Holanda | DPI, Pneumonia por todas as causas e OM por todas as causas | Social | Custo incremental por QALYG – €\$ 71.250 |
| McInstosh, 2003* | Inglaterra e País de Gales | DPI, Pneumonia e OM pneumocócicas e Pneumonia por todas as causas | Social | Custo incremental por AVG – €\$ 31.512 ² |

| | | | | |
|------------------|----------------------------|---|--------|---|
| Claes, 2003* | Alemanha | DPI, Pneumonia por todas as causas e OMA por todas as causas | Social | Custo incremental por AVS – €\$ 72.866 ² |
| Ruedin, 2003* | Suíça | DPI, DPNI e OM por todas as causas | Social | Custo incremental por QALYG – €\$ 34.000 ² |
| Asensi, 2004* | Espanha | DPI e Pneumonia por todas as causas | Social | Custo incremental por AVG – Econômica ¹ |
| Butler, 2004* | Austrália | DPI, PAC e OM por todas as causas | Social | Custo incremental por AVS – AU\$ 44.740 |
| Melegaro, 2004* | Inglaterra e País de Gales | Meningite e Bacteremia pneumocócica, Pneumonia com confirmação radiológica e OM por todas as causas | Social | Custo incremental por AVG – €\$ 113.231 ² |
| McInstosh, 2005* | Reino Unido | Meningite e Septicemia pneumocócica, Pneumonia por todas as causas e OM por todas as causas | Social | Custo incremental por AVG – £\$ 4.360 |
| Navas, 2005* | Espanha | Meningite e Bacteremia pneumocócica, Pneumonia por todas as causas e OM por todas as causas | Social | Custo incremental por DALYG – €\$ 44.307 |
| Marchetti, 2005* | Itália | DPI, Pneumonia pneumocócica e OMA | Social | Custo incremental por AVS – €\$ 16.890 |
| Salo, 2005* | Finlândia | DPI, Pneumonia pneumocócica e | Social | Custo incremental por AVG – €\$ 134.986 |

| | | | | |
|-------------------|-------------------------|---|------------------|--|
| | | OMA por todas as causas | | |
| Ray, 2006* | EUA | DPI, PAC e OMA por todas as causas | Social | Custo incremental por AVS – US\$ 112.000 |
| Wisløff, 2006 | Noruega | DPI, Pneumonia por todas as causas e OMA por todas as causas | Social | Custo incremental por AVG – Econômica ¹ |
| Hubben, 2007* | Holanda | Meningite e Bacteremia pneumocócica, Pneumonia por todas as causas e OM por todas as causas | Social | Custo incremental por AVG – €\$ 15.600 Custo incremental por QALYG – €\$ 14.000 |
| Bergman, 2008* | Suécia | Meningite e Septicemia pneumocócica, Pneumonia hospitalizada e OMA por todas as causas | Social | Custo incremental por QALY – €\$ 51.400 |
| Sinha, 2008 | América Latina e Caribe | Meningite e sepse pneumocócica, Pneumonia clínica e confirmada por Raio-X e OMA por todas as causas | Sistema de Saúde | Custo incremental por DALY _a – US\$ 154 a US\$ 252 |
| Constenla, 2008 | Brasil, Chile e Uruguai | Meningite e sepse pneumocócica, Pneumonia clínica e confirmada por Raio-X e OMA por todas as causas | Social | Custo incremental por DALY _a – US\$ 664 (Brasil) a US\$ 2.019 (Chile) |
| Silfverdal, 2009* | Suécia | Meningite e Bacteremia pneumocócica, | Social | Custo incremental por AVG – Econômica ¹ |

| | | | | |
|---------------------|-----------|--|--|--|
| | | Pneumonia por todas as causas e OMA por todas as causas | | |
| Giorgi-Rossi, 2009* | Itália | DPI, Pneumonia por todas as causas e OMA por todas as causas | Social | Custo incremental por DALY _a – €\$ 18.055 Custo incremental por AVG – €\$ 38.729 |
| Augustovski, 2009 | Argentina | Meningite, Bacteremia, Pneumonia e OMA – todas pneumocócicas | Sistema Público de Saúde | Custo incremental por AVG – \$ 126.000 |
| Larraz, 2010 | Uruguai | Meningite e Bacteremia, pneumocócica e Pneumonia por todas as causas e OMA por todas as causas | Sistema Público de Saúde | Custo incremental por AVG – US\$ 7.334 |
| Guzmán, 2010 | Colômbia | DPI, Pneumonia pneumocócica, Pneumonia por todas as causas e OMA por todas as causas | Sistema Público de Saúde | Custo incremental por AVS – US\$ 590 a US\$ 762 |
| Sartori, 2010 | Brasil | Meningite e Bacteremia pneumocócica, PAC, OMA por todas as causas | Social Sistema Público de Saúde | Custo incremental por DALY _a – R\$ 22.066 Custo incremental por DALY _a – R\$ 24.930 |

DPI – Doença pneumocócica invasiva; DPNI – Doença pneumocócica não invasiva; PAC – Pneumonia adquirida na comunidade; OMA – Otite média aguda.

*Informação extraída do Relatório 1(Avaliação de custo-efetividade para incorporação da vacina pneumocócica conjugada na rotina do programa nacional de imunização) Novaes et al., 2009.

¹ - Econômica ou *cost saving*, quando a nova intervenção é mais barata do que a estratégia atual.

² - Análise conduzida na perspectiva do pagador

AU\$- dólar australiano; AVG – ano de vida ganho; AVS – ano de vida salvo; CA\$ - dólar canadense; DALYa – *Disability Adjusted Life Year averted*; DALYG – *Disability Adjusted Life Year ganho*; CE – caso evitado; ME – morte evitada; QALYG- *Quality Adjusted Year ganho*; US\$ - dólar americano.

- Foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE e LILACS (publicações no período de 2000 a 2009), com os termos: *Streptococcus pneumoniae*, pneumococo, doença pneumocócica, vacina conjugada, custo-efetividade.

Os estudos não são diretamente comparáveis pelas diferenças nas perspectivas e pressupostos assumidos. As síndromes clínicas consideradas foram categorizadas em doença pneumocócica invasiva (DPI): meningite, bacteremia e/ou septicemia e doença pneumocócica não invasiva (DPNI): pneumonia e otite média. A pneumonia pneumocócica foi considerada apenas nos estudos de Moore (2003), De Wals (2003), Bos (2003), McIntosh (2003), Salo (2005), AugustovsKi (2009) e Guzmán (2010).

As fontes consultadas para obtenção dos dados epidemiológicos, de uso de recursos e custos adotados foram variáveis entre os estudos como: artigos científicos, dados de serviços de vigilância, base de dados nacionais, estatísticas hospitalares e painéis de especialistas.

Variabilidades também se fizeram na faixa etária empregada nas análises de custo-efetividade que incluíram: menores de 5 anos (Hueston, 2000; Lieu, 2000; Ess, 2003; Moore, 2003; Lebel, 2003; Butler, 2004; Navas, 2005; Wisløff, 2006; Sinhá, 2008; Constenla, 2008; Larraz, 2010; Guzmán, 2010; Sartori, 2010), faixas etárias entre menores de cinco anos, acima de 10 anos e outras margens etárias (De Wals, 2003; Boss, 2003; McIntosh, 2003; Ruedin, 2003; Anseni, 2004; Melegaro e Edmunds, 2004; Marchetti e Colombo, 2005; Ray, 2006; Hubben, 2007) e a perspectiva adotada. Sendo a perspectiva social a que prevaleceu na condução das análises.

1.7 Estudos de custo-efetividade da vacina pneumocócica conduzidos para o cenário brasileiro

Diversos estudos de CE foram realizados com a VPC. Dois estudos avaliaram a introdução da VPC7 (CONSTENLA, 2008; VESPA et al., 2009) enquanto um avaliou a introdução da VPC10 (SARTORI et al., 2010). Um conduzido em análise regional de países da América Latina e Caribe com a VPC-7 (SINHÁ et al., 2008) e o de Martí (2013) que avaliou o CE da introdução da VPC-10 na América Latina. Estes estudos de custo-efetividade da vacinação pneumocócica conjugada conduzidos com dados nacionais, incluindo os estudos regionais, maioria desses conduzidos antes da introdução da VPC no PNI são apresentados na Tabela 7.

As doenças pneumocócicas invasivas consideradas nos modelos foram meningite e sepse pneumocócica, com exceção o estudo de Martí et al., 2013 que incluiu meningite e bacteremia pneumocócica. Quanto às doenças não invasivas, todos os estudos consideraram pneumonia por todas as causas (com confirmação radiológica ou diagnóstico clínico) e OMA por todas as causas. Os estudos adotaram a perspectiva da sociedade e do SUS. Quanto a idade considerada na análise esta foi menores de 5 anos, exceto o estudo de Martí et al (2013) que considerou até menores de 10 anos.

Tabela 7 - Estudos de custo-efetividade conduzidos para o cenário brasileiro acerca de vacina pneumocócica conjugada.

| AUTOR, ANO | PAÍS | VPC | FAIXA ETÁRIA | DOENÇAS | SEQUELAS | PERSPECTIVA | FONTE DE DADOS EPIDEMIOLÓGICOS | FONTES DE CUSTOS DA DOENÇA | FONTE DE CUSTO TRATAMENTO DE SEQUELAS | FONTE DE CUSTO DA VACINA |
|--------------------|---|------|--------------------|--|------------------------|-------------|---|---|---|-------------------------------------|
| Martí et al., 2013 | Países da América Latina incluindo Brasil | 10 V | Menores de 10 anos | Pneumonia e OMA por todas as causas, meningite e bacteremia pneumocócica | Auditiva e neurológica | Sociedade | Dados da literatura, estatísticas nacional e internacional, opiniões e painéis de especialistas | Dados secundários (SIA / SUS e DATASUS) | Somente perda auditiva, fonte usada DATASUS | Literatura (Constenla et al., 2008) |
| Sartori A., 2010 | Brasil | 10V | Menores de 5 anos | DPI (meningite e sepse), Pneumonia | Auditiva e neurológica | Sociedade | Sistema de informação em Saúde do SUS e literatura (OM) | Dados secundários (SIH/SUS) | Não foi considerado | Assumido pelos autores |

| | | | | | | | | | | |
|--------------------|--|----|--------------------------------------|---|------------------------|-----------|---------------------|--|---------------|------------------------|
| | | | | (por todas as causas) e OMA | | | | | | |
| Vespa G, 2009 | Brasil | 7V | Coorte hipotética menores de 5 anos. | DPI (meningite e sepse), pneumonia (clínica, confirmada por Raio-X) e OMA | Auditiva e neurológica | Sociedade | Dados da literatura | Dados secundários (SIH e SIA do SUS) | | Comunicação pessoal |
| Sinha et al., 2008 | Países da América Latina e Caribe incluindo Brasil | 7V | Coorte menores de 5 anos | Pneumonia clínica e confirmada com raio-X, OMA, sepse pneumocócica e meningite pneumocócica | Auditiva e neurológica | Sociedade | Dados da literatura | Fontes de componentes de custos foram especialistas e a fonte de custos do DATASUS | Não informado | Assumido pelos autores |

| | | | | | | | | | | |
|-------------------|--------------------------------|----|----------------------|--|---|-----------|---------------------|--|-----------------|----------------------------|
| Constenla 2008 | Brasil, Chile e Uruguai. | 7V | Menores de 5 anos | Pneumonia clínica e confirmada com raio-X, OMA, sepse pneumocóci ca e meningite pneumocóci ca | Não informado (sequelas pos- meningite) | Sociedade | Dados da literatura | Dados primários de estudo conduzidos para estimar custos da doença pneumocóci ca | Não considerado | De literatura publicada |
|-------------------|--------------------------------|----|----------------------|--|---|-----------|---------------------|--|-----------------|----------------------------|

As fontes de dados consultadas para informações epidemiológicas e de uso de recursos foram provenientes de artigos científicos, base de dados nacional, entrevistas e painéis com especialistas. Os custos foram extraídos do banco de dados do Ministério da Saúde (DATASUS).

Os resultados das análises de custo efetividade da vacina pneumocócica 10 valente, conduzida antes da introdução desta no PNI, indicaram que a vacina é eficaz em termos de custos, com R \$ 22066/Daly evitado na perspectiva social. Carga da doença e custos da vacina foram identificados como os principais direcionadores da análise de sensibilidade (SARTORI et al., 2010).

2 JUSTIFICATIVA

Considerando a importante carga de doença resultante da doença pneumocócica em crianças e em consonância com a recomendação da OMS, o Brasil introduziu a VPC10-valente na rotina do PNI, em março de 2010, tendo como alvo crianças de 2-23 meses de idade (BRASIL, 2010).

Estudos de custo-efetividade têm sido conduzidos, em diversos países, para amparar a introdução de novas vacinas. No Brasil, estudos de custo-efetividade de introdução da VPC foram realizados antes da sua introdução no PNI (CONSTENLA, 2008; VESPA et al., 2009; SARTORI et al., 2010). Dois estudos avaliaram a introdução da VPC7 (CONSTENLA, 2008; VESPA et al., 2009) enquanto um avaliou a introdução da VPC10 (SARTORI et al., 2010).

Os resultados das análises, utilizando fontes de dados secundários e assumindo um esquema vacinal com 3 doses + 1 reforço (total de 4 doses), indicaram que a introdução da VPC-10 resulta em maior custo e maior efetividade, com razão de custo efetividade incremental de R\$ 22.066/DALY evitado considerando a perspectiva social e R\$ 24.930/DALY considerando a perspectiva do sistema público de saúde (SARTORI et al., 2010).

Na análise de sensibilidade, os resultados foram sensíveis às estimativas de carga de doença (incidência da doença e taxa de letalidade) e custos da vacina. Os autores indicaram que as estimativas de carga de doença e custos da doença foram subestimados em função da fonte de dados e metodologia de custeio utilizadas e, reforçam a importância de estudos prospectivos de vigilância de carga da doença para obtenção de melhores estimativas de incidência de doença pneumocócica.

Considerando a disponibilidade, após a introdução da VPC10 no Brasil, de dados primários de carga da doença pneumocócica no país, resultantes de um estudo prospectivo

de vigilância de base populacional em crianças de 28 dias e menores 36 meses; e dados reais do custo da vacina e cobertura vacinal alcançada no país após a introdução da VPC-10, uma nova análise custo efetividade considerando estas evidências poderia eliminar incertezas que permearam as análises de custo-efetividade conduzidas antes da introdução da vacina.

Estes resultados poderão corroborar estimativas realizadas previamente e fornecer evidências para sustentar a decisão de introdução e manutenção da VPC-10 no programa de imunizações do Brasil. Uma nova análise pós introdução da vacina, priorizando dados primários, mais acurados, com estimativas de custos da doença pneumocócica obtidas por microcusteio e o emprego de um modelo validado na condução da análises - PneuModel, torna factível 1) comparar os resultados considerando diferenças metodológicas, nível de evidência dos parâmetros direcionadores dos resultados em estudos validados; 2) estimar impacto da VPC na redução da carga doença e carga econômica; e 3) subsidiar tomadores de decisão quanto à estratégia de vacinação com VPC no país.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Estimar custo da doença pneumocócica e avaliar a razão de custo-efetividade da implementação da vacina anti-pneumocócica 10 valente após introdução no calendário básico de vacinação do Brasil.

3.2 Específicos

- Estimar os custos associados as diversas síndromes clínicas pneumocócica resultante da infecção por pneumococo: pneumonia adquirida na comunidade, otite média por todas as causas, meningite pneumocócica e sepse pneumocócica na perspectiva do SUS;
- Estimar e comparar os custos do tratamento de crianças hospitalizadas por pneumonia adquirida na comunidade (PAC) por diferentes metodologias de custeio;
- Estimar a efetividade da vacinação com VPC-10V através da estimativa de (1) casos de doença evitados, (2) óbitos evitados, (3) vidas salvas e (4) Daly evitado (*Disability Adjusted Life Years*);
- Estimar razão de custo-efetividade incremental da introdução da VPC-10V considerando dados primários de incidência da doença pneumocócica; comparada com a estratégia de não vacinação, na perspectiva do Sistema Único de Saúde;

4 MÉTODOS

O presente trabalho foi executado em três etapas, cujos aspectos metodológicos são apresentados com detalhes nesta seção:

- 1) Estudo de custo da doença: nesta etapa os custos do tratamento hospitalar da pneumonia adquirida na comunidade foram estimados através de um estudo primário, com coleta retrospectiva dos dados de crianças internadas na cidade de Goiânia. Para as demais síndromes: OMA por todas as causas, meningite pneumocócica e sepse pneumocócica e PAC tratada em ambulatório, os custos foram estimados através de diretrizes terapêuticas.
- 2) Estudo comparando custos da pneumonia hospitalizada por diferentes métodos de custeio: nesta etapa os custos do tratamento hospitalar da PAC foram estimados por três técnicas de custeio i) microcusteio de baixo para cima, do inglês *bottom-up/microcosting*: através de revisão de prontuários; ii) microcusteio de cima para baixo, do inglês *top-down/microcosting*: empregando diretriz terapêutica e iii) macrocusteio de cima para baixo, do inglês *top-down/gross-costing*: empregando o banco de dados do Sistema de Informação Hospitalar do SUS.
- 3) Estudo de custo-efetividade da VPC-10: nesta etapa se deu a seleção dos pressupostos e análises de custo-efetividade e de sensibilidade, uni e multivariada, melhor e pior cenários. Os dados epidemiológicos foram extraídos da literatura, os de custos foram estimados através de revisão de prontuários e diretrizes terapêuticas (estimados no estudo de custos de doença).

Etapa 1

4.1 Estudo de custos de doença

Os custos das doenças foram estimados para o tratamento de crianças com 28 dias e 35 meses de idade, podendo ocorrer no hospital ou no ambulatório, com presença ou ausência de complicações e de sequelas para algumas doenças, conforme detalhado a seguir:

- 1) Tratamento hospitalar: PAC, otite média aguda por todas as causas, meningite pneumocócica e sepse pneumocócica.
- 2) Complicações: custos do tratamento da OMA por todas as causas sem complicação tratada no ambulatório e com complicação tratada no hospital e no ambulatório.
- 3) Sequelas: custos do tratamento de sequelas pós-meningite.

A seguir, detalhamento da metodologia de custeio para cada síndrome considerada.

4.1.1 Estimativa dos custos do tratamento da PAC hospitalizada através de revisão de prontuários

Para estimar os custos do tratamento da PAC hospitalizada no município de Goiânia, que possui uma população total de 1.302.001, dos quais 67.160 são crianças com menos de quatro anos de idade (IBGE, 2010), nós conduzimos um estudo primário. Para tanto, prontuários médicos de pacientes internados por pneumonia no período de 1º de outubro a 31 de dezembro de 2011, identificados a partir de um estudo de vigilância sobre a carga das pneumonias em crianças, conduzido no município para avaliar o impacto da vacinação pneumocócica, foram revisados.

Os casos considerados no estudo de custo foram categorizados por gravidade. Casos internados em unidade de terapia intensiva (UTI) considerados muito graves e casos internados em enfermarias graves.

4.1.1.1 Seleção da amostra

Foram incluídos no estudo os casos diagnosticados como pneumonia clínica ou confirmada radiologicamente. Os seguintes critérios de exclusão foram aplicados: 1) não recebimento de antibióticos durante a internação e 2) diagnóstico de alta de bronquiolite ou asma ou pneumonia atípica (confirmado por raio-X).

Durante o período do estudo ocorreram 1520 internações de crianças com suspeita de pneumonia, admitidos nos 17 hospitais da cidade participantes da rede de vigilância. A nossa pesquisa ocorreu em dois destes hospitais, devido: 1º) facilidade ao acesso aos prontuários médicos; 2º) associados representam 30% das pneumonias hospitalizadas captados no estudo de vigilância prospectiva; 3º) totalizam, os dois hospitais, 111 leitos de clínica pediátrica e 38 leitos de UTI pediátrica e realizam atendimentos pelo SUS e pelo sistema suplementar de saúde (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CNES).

Das 1520 internações ocorridas no período com suspeita de pneumonia, identificado pelo estudo de vigilância, 330 cumpriram a definição de caso. Destes, 106 (32%) haviam sido admitidos nos dois hospitais considerados para o estudo de custos, dos quais 11 (10%) foram excluídos por indisponibilidade de seus prontuários. Das 95 crianças cujos prontuários foram avaliados, foram excluídas mais 11 (12%) por não terem recebido antibióticos durante a internação, 5 (5%) por terem recebido diagnóstico de alta de bronquiolite, asma, pneumonia viral ou pneumonia atípica e 20 (21%) por terem sido internados pelo sistema de saúde suplementar (SSS). A amostra final, por conveniência, foi de 59 casos de crianças hospitalizadas por pneumonia através do SUS.

4.1.1.2 Coleta de dados

Instrumento de coleta padrão foi desenvolvido (Apêndice I p. 172) um piloto foi realizado na primeira quinzena de fevereiro de 2012 e algumas adequações foram necessárias para melhorar o registro das informações.

Durante a coleta de dados nos prontuários, as seguintes variáveis foram compiladas:

- Identificação do paciente
- Idade e peso
- Internação pelo SUS ou SSS
- Diagnóstico de admissão
- Diagnóstico final (na alta hospitalar)
- Tempo de internação
- Unidade de internação (enfermaria ou UTI)
- Procedimentos realizados (nebulização, aspiração endotraqueal, fisioterapia, punção pleural, oxigenoterapia e outros)
- Exames (radiológicos e laboratoriais)
- Medicamentos (classe terapêutica, dosagem, concentração e período de administração)
- Profissionais envolvidos no atendimento (pediatra, intensivista, infectologista, outras especialidades, enfermeiros e fisioterapeutas)
- Desfecho (alta, transferência para outro centro ou óbito).

4.1.1.3 Componentes de custo

Os recursos e as quantidades usadas foram identificados e mensurados a partir da admissão até a alta hospitalar. Todos os custos foram calculados com valores monetários referentes a dezembro de 2011 e expressos em reais.

Os componentes de custos médicos diretos considerados na perspectiva do SUS foram: medicamentos, procedimentos (fisioterapia respiratória), exames (laboratoriais e

radiológicos), diárias hospitalares e serviços profissionais. Como custo não médico, diárias de acompanhante.

4.1.1.4 Metodologia de custeio

Na estimativa dos custos médicos a técnica de microcusteio (*Bottom-up/micro-costing*) foi empregada, através da revisão de prontuários e os custos unitários diretamente associados aos pacientes foram computados.

4.1.1.5 Fonte de dados para estimativa de custos de doença

A fonte dos preços dos medicamentos foram os praticados pelos órgãos nacionais e considerado o ICMS de 17%:

1) BPS - Banco de Preços em Saúde – sistema informatizado que registra, armazena e disponibiliza por meio da internet os preços de medicamentos e produtos para a saúde, que são adquiridos por instituições públicas e privadas (BRASIL.MINISTERIO DA SAÚDE, 2011a).

2) CMED - Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – define o teto de preço, nas diferentes alíquotas possíveis, pelo qual um laboratório ou distribuidor de medicamentos pode comercializar seu produto e define também o preço máximo que pode ser praticado no mercado varejista (ANVISA, 2011).

3) ABC Farma – Revista privada que, a partir dos preços da CMED, publica os preços (máximos) que as empresas se propõem a praticar no mercado (ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO COMÉRCIO, 2011).

Os valores das diárias de UTI e internação em enfermaria, serviços profissionais, procedimentos e exames, suportados pelo SUS, foram extraídos da tabela SIGTAP/Datasus - sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (DATASUS, 2011). Procedimentos de nebulização, aspiração e oxigenioterapia não

foram considerados, por não possuírem valores, na Tabela, atribuídos a estes, pois são considerados componentes inclusos nos valores dos serviços hospitalares.

Na perspectiva do SUS despesas com diárias de acompanhante, uma particularidade do SUS, que repassa aos hospitais públicos ou da rede complementar do SUS, o valor vigente de R\$ 8,00 (oito reais) para acomodação e alimentação independente do custo real destas despesas para o hospital, foi considerada (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2011b).

Na estimativa do custo do serviço hospitalar adequações foram necessárias. Como os valores referentes aos dias de permanência na enfermaria, são pagos por pacote que considera a média de permanência de 4 dias para o reembolso de R\$ 504,07 e o valor dos honorários médicos, para os mesmos 4 dias por R\$ 78,40, afim de se obter um valor diário dividiu-se o valor do pacote, para permanência na enfermaria e dos serviços profissionais, por 4 e estimou-se o valor diário do serviço hospitalar, na enfermaria, por R\$ 126,00 e do honorário médico em R\$ 19,58.

4.1.2 Estimativa dos custos do tratamento ambulatorial da pneumonia adquirida na comunidade através de diretriz terapêutica

Definição de caso

Foi considerado quadro de Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC), com inflamação do parênquima pulmonar causado por agente antimicrobiano/bacteriano, seguindo as recomendações da diretriz terapêutica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011) para diagnóstico e tratamento, sem complicações da PAC.

Componentes e fontes de custo

Os componentes de custos médicos diretos considerados, na perspectiva do SUS, foram: consulta médica, exame radiológico (Raio-X) e medicamentos (antibióticos + antitérmico), conforme recomendado pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Sociedade Brasileira de Pediatria (2007).

Os custos dos procedimentos foram extraídos do sítio do SIGTAP/DATASUS. O valor da consulta médica na atenção especializada de R\$ 10,00 (procedimento: 03.01.01.007-2) foi considerado, por não ter valores para consulta médica em atenção básica e o raio-X no valor de R\$ 9,50.

Os custos dos medicamentos foram calculados a partir da média dos preços praticados pelos órgãos nacionais: BPS, CMED e ABC Farma e aplicados à alíquota do ICMS de 17%. Para o cálculo da dose dos medicamentos, o peso médio de crianças na faixa etária de 28 dias a 35 meses, foi estimado a partir da caderneta saúde da criança (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Os estratos etários foram: 28dias e < 2 meses, 2 a 5meses, 6 a 11meses, 12 a 23meses e entre 24 e 36meses (Tabela 8). Esta estratificação de idade foi considerada visto que as infecções respiratórias baixas, principalmente pneumonias, predominarem em crianças menores de 1 ano, com ênfase nos menores de 6 meses e entre estes os menores de 2 meses; faixa etária em que deve se concentrar as principais medidas preventivas (VALENZUELA et al., 2009).

Tabela 8 - Peso por idade segundo Caderneta Saúde da Criança do Ministério da Saúde para meninas e meninos.

| IDADE | PESO MENINAS | PESO MENINOS | PESO MÉDIO |
|--------------|---------------------|---------------------|-------------------|
| 28 <2 meses | 5.0 | 5.5 | 5,2 |
| 2-5 meses | 6.9 | 7.6 | 7.3 |
| 6-11 meses | 8.6 | 9.4 | 9.0 |
| 12-23 meses | 11.2 | 12.0 | 11.6 |
| 24-35 meses | 13.5 | 14.0 | 13.8 |

Fonte: Adaptado da Caderneta Saúde da Criança, considerando o limítrofe da curva entre o peso de atenção e o ótimo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2007).

Após definição dos pesos foi empregado o cálculo ((dose/kg X nº de administrações ao dia X dias de tratamento) X preço da dose). Para estimar o custo médio dos medicamentos foi considerado que 100% dos pacientes seriam tratados com amoxicilina, por ser a primeira opção terapêutica no tratamento da PAC em crianças entre dois meses e cinco anos (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011) e uso de antitérmico. Amoxicilina por 14 dias e dipirona sódica por 4 dias.

4.1.3 Estimativa dos custos do tratamento da otite média aguda através de diretriz terapêutica

Na estimativa dos custos do tratamento da OMA as recomendações seguidas foram as da diretriz da Sociedade Brasileira de Pediatria e Otorrinolaringologia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, OTORRINOLARINGOLOGIA, 2005) e a diretriz da Academia Americana de Otorrinolaringologia (AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY, 2004; 2010), categorizados em tratamento ambulatorial da otite - sem e com complicação - e tratamento hospitalar da otite complicada.

Definição de caso

Foi considerada otite média aguda (OMA) por todas as causas, patologia frequente na infância cuja suspeita bacteriana é uma das principais causa de prescrição de antibióticos em pediatria, e na ocorrência de falha terapêutica a realização de miringotomia e colocação de tubo de ventilação, como apresentado no estudo de Rovers et al (2006).

4.1.3.1 Custos do tratamento ambulatorial da otite média aguda sem complicação

Componentes e fontes de custo

Componentes de custos médicos diretos empregados na estimativa de custo, na perspectiva do SUS, foram consulta médica, sendo considerado o valor de R\$ 10,00 (procedimento: 03.01.01.007-2) da consulta médica na atenção especializada, extraídos do sítio do SIGTAP/DATASUS e a prescrição de medicamentos, conforme estabelece a Sociedade Brasileira de Pediatria, Otorrinolaringologia (2005) considerando os possíveis esquemas terapêuticos:

- a) Esquema 1: amoxicilina 250mg suspensão, indicada no primeiro episódio de otite, posologia de 60mg/kg/dia, durante 14 dias, visto que altas doses de amoxicilina não conferem melhor resultado clínico;
- b) Esquema 2: amoxicilina + clavulanato 125mg+31,25mg, posologia de 90mg/6,4mg/kg/d por 7 dias de tratamento.
- c) Esquema 3: azitromicina 600mg suspensão na posologia de 30mg/kg, por 4 dias.
- d) Analgésicos e antitérmicos: dipirona sódica, recomendada apesar do uso do antibiótico nas primeiras 24 horas reduzir o tempo da doença e produzir menos distúrbio noturno e menor ingesta de analgésicos.

De acordo com os pesos obtidos na Tabela 8 foram estimadas as quantidades, mínima e máxima, necessárias para completar cada esquema terapêutico (dose X nº de administrações ao dia X duração do tratamento). Os preços dos medicamentos foram estimados a partir dos praticados pelos órgãos nacionais: BPS, CMED e ABC Farma.

Na estimativa final dos custos ambulatoriais do tratamento medicamentoso da OMA sem complicação foi calculada média ponderada, considerado que 62% das crianças são tratadas com amoxicilina 250mg suspensão + dipirona gotas; 30% com amoxicilina +clavulanato suspensão + dipirona gotas e 8% com azitromicina suspensão

+ dipirona, como reportado na revisão sistemática sobre antibioticoterapia na OMA (ROVERS et al., 2006).

Para estimativa do custo médio do esquema terapêutico foram calculados separadamente os custos das três modalidades de tratamento, considerando os percentuais de tratamento descrito no parágrafo acima e estes multiplicados pelo valor de cada esquema medicamentoso, aplicado a seguinte fórmula:

$$\text{Custo médio do esquema terapêutico} = (\text{preço do antibiótico} + \text{preço do antitérmico}) \times \text{\% de uso do esquema terapêutico.}$$

4.1.3.2 Custos do tratamento ambulatorial e hospitalar da otite média aguda com complicação através de diretriz terapêutica

Na perspectiva do SUS foi considerado consulta médica, realização do procedimento de miringotomia e a prescrição de medicamentos durante o tratamento ambulatorial. Para o tratamento hospitalar foi considerado a realização de miringotomia e timpanotomia com inserção de tubo de ventilação.

Componentes de custo no tratamento ambulatorial

Foi considerada a realização de quatro consultas com pediatra ou especialista, para justificar o acompanhamento por três meses dos pacientes com otite recorrente. Na estimativa dos custos do tratamento medicamentoso da OMA com complicação o esquema terapêutico relatados na OMA sem complicação foi repetido para dois episódios distintos e somado aos custos do tratamento da otite com complicação, considerando a aplicação por três dias de ceftriaxona intramuscular (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS AND AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS, 2004; ROVERS et al., 2006).

Quanto aos procedimentos clínicos estes foram baseados em recomendações da diretriz internacional (AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY, 2010), quanto à realização de miringotomia ou inserção de tubo de ventilação quando ocorrer: 1) falha na antibioticoterapia; 2) otite média com efusão > 3 meses; e 3) episódios recorrentes de otite média aguda (mais de 3 episódios em 6 meses ou mais de 4 episódios em 12 meses), para estes casos a inserção de tubo de ventilação foi considerada, como também a realização de miringotomia como conduta inicial.

Componentes de custo no tratamento hospitalar

A OMA que evolui para quadros clínicos graves ou de repetição implica em maior consumo de tecnologias de saúde, diagnóstico e terapêutica, e consequentemente maior presença de sequelas. Aplicando-se as recomendações da Academia Americana de Otorrinolaringologia, descritas anteriormente, para estimar os custos do tratamento hospitalar da otite, os procedimentos de miringotomia e timpanotomia com inserção de tubo de ventilação, com anestesia, foram considerados.

Na perspectiva do SUS os custos dos procedimentos foram extraídos da Tabela SIGTAP (DATASUS, 2011), referentes a realização de miringotomia e timpanotomia com inserção de tubo de ventilação considerando o valor da microcirurgia otológica, código 04.04.01.023-7, no valor de R\$ 376,75 sendo R\$ 222,67 para o serviço hospitalar e R\$ 154,08 para o profissional; somado aos valores da permanência hospitalar de 2 dias, código 03.03.14.007-0 (tratamento de doenças do ouvido externo, médio e mastoide/ CID- H650 a H654, H65.9 a H664; H669 a H671; H678) no valor de R\$ 147,71, sendo R\$ 124,16 referente ao serviço hospitalar e R\$ 23,55 do profissional.

4.1.4 Estimativa dos custos do tratamento hospitalar da meningite pneumocócica através de diretriz terapêutica

As recomendações foram aplicadas considerando tratamento hospitalar à todos os casos de meningite pneumocócica e tratamento de sequelas pós meningite.

Definição de caso

Conforme manual do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE.SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2009) caso suspeito é aquele que relata febre, cefaleia intensa, vômitos em jato, rigidez da nuca, sinais de irritação meníngea, convulsões e/ou manchas vermelhas no corpo. E caso confirmado todo caso suspeito confirmado através dos exames laboratoriais específicos ou, todo caso suspeito de meningite com história de vínculo epidemiológico com caso confirmado laboratorialmente.

Componentes e Fonte de custo

Os componentes de custos médicos diretos considerados foram diárias hospitalares em enfermaria de isolamento, punção lombar, exames laboratoriais (hemograma, cultura de LCR com antibiograma, teste quimiocitológico, teste de aglutinação em látex e bacterioscopia), medicamentos (antibióticos - Penicilina G cristalina 300.000 UI/kg/d; Ceftriaxona 1g injetável e vancomicina 500mg injetável e Corticoide - dexametasona 4mg) conforme recomenda a diretriz terapêutica do Ministério da Saúde para o manejo de Meningites (MINISTÉRIO DA SAÚDE.SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2009).

A escolha do tratamento medicamentoso respalda-se no fato da penicilina G cristalina ser o antibiótico mais indicado e, em casos de resistência e hipersensibilidade a droga de primeira escolha é a associação entre ceftriaxona e vancomicina (MINISTÉRIO DA SAÚDE.SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2009) e a opção pela dexametosa na corticoterapia foi baseada na revisão sistemática publicada em 2012 (BORCHORST ; MØLLER, 2012).

Os preços dos medicamentos foram os praticados pelos órgãos nacionais: BPS, CMED e ABC Farma, calculados através da fórmula ((dose/kg X nº de administrações ao dia X dias de tratamento) X preço da dose).

No cálculo final dos custos dos medicamentos foi aplicada a seguinte fórmula, considerando o percentual de resistência e hipersensibilidade à penicilina: custo tratamento medicamentoso = ((preço do esquema terapêutico) x (% de uso do esquema terapêutico)).

De acordo com relatório do SIREVA (SIREVA II, 2010) 53,6% das crianças menores de 5 anos apresentam resistência à penicilina e 10% hipersensibilidade (ROSÁRIO; GRUMACH, 2006). Na estimativa final dos custos do tratamento medicamentoso foi considerando que 63,60% dos casos não serão tratados com penicilina e sim com ceftriaxona e vancomicina, e 36,4% tratados com penicilina.

O período de internação hospitalar considerado foi de 13 dias que contempla o esquema antimicrobiano sugerido, não se afasta da média de dias de internação informado no SIH/SUS para meningite bacteriana em crianças menores de 1 ano até 4 anos, que no ano de 2010 foi de 9,1 dias e de 8,8 dias no ano de 2011 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2011) e condiz com o tempo médio de permanência em enfermaria (13,3 dias) encontrado no estudo primário realizado na cidade de São José dos Campos (SP) para estimar os custos hospitalares da meningite causada por *S. pneumoniae* (LUCAREVSCHI, 2010).

Custos do serviço hospitalar, serviços profissionais e procedimentos médicos foram extraídos da Tabela SIGTAP/DATASUS.

4.1.4.1 Custos do tratamento da seqüela auditiva pós-meningite através de diretriz terapêutica

Os custos do tratamento da seqüela auditiva pós-meningite foram estimados a partir dos custos da realização da AASI, Kit de frequência modular e as recomendações da diretriz para tratamento e reabilitação/habilitação de pessoas com perda auditiva em um Centro Especializado de Reabilitação (CER) conforme Portarias GM 79 de 24 de abril de 2012 e GM 835 de 25 de abril de 2012 (MINISTERIO DA SAÚDE, 2012).

Componentes e fontes de custo

O custo do aparelho foi baseado na soma dos gastos do MS com dispensação de AASI, Implante Coclear e AASI de Condução Óssea, na faixa etária de 5 a 7 anos, que em 2010 teve frequência de 10.299 a um custo total de R\$ 14.171.349,11 (MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONITEC, 2012) e na informação contida no relatório nº 58 da Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS) que trata da Incorporação do Sistema de Frequência Modulada Pessoal (FM), tecnologia dispensada para uma população em atendimento as ordens judiciais, ao custo de R\$ 4.500,00.

Para o tratamento e reabilitação/habilitação de pessoas com perda auditiva em um Centro Especializado de Reabilitação (CER) as recomendações da diretriz terapêutica foram seguidas, conforme descrição abaixo:

- Aparelho de Amplificação Sonora Individual (AASI).
- Renovação do molde em intervalos semestrais.
- Percentual de prescrição e fornecimento pelos Serviços de Atenção à Saúde Auditiva das diferentes classes de tecnologia de aparelho de amplificação sonora individual (AASI) conforme diretriz: tipo A 50% , tipo B 35% e tipo C 15% .
- Acompanhamento periódico dos usuários para o monitoramento da perda auditiva e efetividade do uso do AASI, preconizado até duas vezes por ano a avaliação otorrinolaringológica e audiológica para usuários maiores de 3 anos.
- Terapia fonoaudiológica: duas sessões semanais de 45 minutos.

4.1.5 Custos do tratamento hospitalar da sepse pneumocócica através de diretriz terapêutica

Definição de caso

Definido como Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS), três condições clínicas foram consideradas (DELLINGER et al., 2008a; SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN INITIATIVE, 2012):

- a) Sepse
 - temperatura central $> 38,3^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$;
 - frequência cardíaca $> 90\text{bpm}$;
 - frequência respiratória $> 20\text{rpm}$, ou $\text{PaCO}_2 < 32\text{mmHg}$
 - leucócitos totais $> 12.000/\text{mm}^3$; ou $< 4.000/\text{mm}^3$ ou presença de $> 10\%$ de formas jovens.

- b) Sepse grave, paciente com critérios de SIRS e presença de disfunção orgânica:
 - hipotensão
 - oligúria ($\leq 0,5\text{mL/Kg/h}$)
 - relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$
 - contagem de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ ou redução de 50% no número de plaquetas em relação ao maior valor registrado nos últimos 3 dias.
 - acidose metabólica inexplicável: déficit de bases $\leq 5,0\text{mEq/L}$ e lactato $> 1,5$ vezes o valor normal.
 - rebaixamento do nível de consciência
 - aumento significativo de bilirrubinas ($> 2\text{X}$ o valor de referência)

- c) Choque séptico: definido como sepse grave que requer uso de drogas vasoativas.

Para estimar os custos do tratamento do quadro de sepse e suas gravidades as informações das primeiras diretrizes clínicas na saúde suplementar organizada pela Agencia Nacional de Saúde Suplementar e Associação Médica Brasileira (AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR/ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2009) e as recomendações *Surviving sepsis campaign*: diretrizes internacionais para a gestão da sepse e choque séptico: 2008 (BION et al., 2008; DELLINGER et al., 2008) foram consideradas quanto:

- a) Identificação do agente etiológico

- b) Culturas microbiológicas
- c) Uso de analgésicos opióides
- d) Controle do foco infeccioso
- e) Antibioticoterapia
- f) Outras drogas

Componentes e fontes de custo

Na construção das estimativas de custos médicos para os casos de sepse, sepse grave e choque séptico foram considerados serviços hospitalares (enfermaria ou UTI de acordo com a gravidade do quadro), serviços profissionais, tratamento medicamentoso e realização de exames, conforme recomendações das diretrizes e consultados os valores na Tabela SIGTAP/DATASUS. Quanto ao período de internação, 12 dias em enfermaria, estimado como necessário para completar o esquema antimicrobiano e dentro da média de dias registrados no SIH/SUS que foi de 12,7 dias para 15.725 internações por septicemia em 2011.

Os preços dos medicamentos foram calculados a partir dos preços praticados pelos órgãos nacionais: BPS, CMED e ABC Farma, com adequação de posologia ao peso médio das crianças nas faixas etárias de 28 dias a 35 meses calculados na Tabela 8 e aplicados a seguinte fórmula: ((dose/kg X nº de administrações ao dia X dias de tratamento) X preço da dose).

Para estimar a ocorrência de sepse, sepse grave e choque séptico os dados de um estudo primário conduzido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que acompanhou durante 5 meses os pacientes atendidos na unidade de urgência do hospital internados com diagnóstico clínico de sepse, foi considerado. Entre os admitidos no estudo 24% foram diagnosticados como sepse, 17% sepse grave e 59% choque séptico. A maioria apresentava o foco da infecção de origem pulmonar (PEREIRA, 2010). Na ausência da informação da ocorrência da sepse pneumocócica, sepse grave e choque séptico, específico, em crianças menores de 36 meses, esses percentuais foram utilizados para estimar a ocorrência de sepse, sepse grave e choque séptico no nosso estudo.

Etapa 2

4.2 Estudo comparando custos da pneumonia hospitalizada por diferentes métodos de custeio

Como na identificação e mensuração dos custos de doenças, é possível aplicar diversas metodologias de custeio com diferentes níveis de precisão, nesta etapa do trabalho se propôs a realização de um estudo para comparar as técnicas de custeio mais utilizadas. Isso porque, com a realização do estudo primário, descrito na primeira seção da metodologia, os prontuários de crianças internadas por pneumonia foram revisados, foi possível obter cópia da autorização de internação hospitalar destes e por se ter trabalhado com protocolos de tratamento das doenças foi possível estruturar a comparação dos custos do tratamento da pneumonia tratada em hospital na perspectiva do SUS, utilizando as diferentes fontes: prontuários de pacientes, banco de dados do SUS e diretriz terapêutica.

Na identificação e valoração dos componentes de custos foram então aplicadas as técnicas de custeio: a) *bottom-up/micro-costing*, através de revisão de prontuários dos pacientes selecionados, com capacidade de rastrear custos unitários diretamente associados a estes; b) *top-down/micro-costing*, empregando protocolo/diretriz terapêutica; c) *top-down/gross-costing*, aplicado a coleta de informações de custos no sistema de dados do Ministério da Saúde para ressarcimento aos prestadores dos serviços do SUS;

4.2.1 Custeio por revisão de prontuários, *bottom-up/micro-costing*

Através do instrumento padronizado elaborado para o estudo primário, (Apêndice I, p. 164), dados de utilização de recursos de saúde desde a admissão até a alta do paciente foram obtidos dos 59 casos internados pelo SUS, incluídos no estudo, através da revisão retrospectiva dos prontuários considerando cada componente de custo, como descrito na Tabela 9.

Tabela 9 - Resumo dos componentes considerados na estimativa do custo do tratamento da pneumonia hospitalizada estimados por *Bottom-up/micro-costing*.

| COMPONENTES | INFORMAÇÃO UTILIZADA |
|-----------------------------------|---|
| Período e local de internação | Pneumonia grave - tratada em enfermaria. Período de internação mínimo de 2 máximo de 13 dias. Pneumonia muito grave – permanência mínima foi de 2 e máxima 18 dias na UTI e na enfermaria permanência foi de 0 a 2 dias. |
| Serviços profissionais (médicos*) | Acompanhamento de pacientes internados na enfermaria e UTI. |
| Medicamentos | Antibióticos, antitérmicos, analgésicos, protetor gástrico, corticoide, broncodilatador e descongestionante nasal. |
| Exames | Radiológicos (Raio-X) Laboratoriais – hemograma, PCR, gasometria, coagulograma, gasometria, sódio, potássio, magnésio, cálcio e cloretos. |
| Fisioterapia | Realizada no hospital |
| Diária de acompanhante | Enfermaria |

*Serviços da enfermagem não foram possíveis computar por não existir valor para estes na Tabela Sigtap para o CID considerado na estimativa dos custos do tratamento da PAC no hospital.

A fonte dos preços para medicamentos foram os praticados pelos órgãos nacionais BPS, CEMED e ABC Farma. Os valores da diária e serviços profissionais na UTI foram extraídos da Tabela SIGTAP/DATASUS e os valores da diária na enfermaria foram estimados em R\$ 126,02 e honorário médico em R\$ 19,60 (valor do procedimento para serviços hospitalares dividido pela média de permanência de 4 dias, ou seja, 504,07

: 4 = 126,04 e o valor do serviços profissional dividido pela mesma permanência 78,4 : 4 = 19,60).

Caso de pneumonia muito grave que após alta da UTI foi transferido para enfermaria, os valores das diárias de permanência nas duas unidades de tratamento (UTI e enfermaria) foram considerados individualmente. A diária de acompanhante na enfermaria no valor de R\$ 8,00, uma particularidade do SUS, foi considerada como custo direto não médico.

4.2.2 Custeio por ressarcimento, *top-down/gross-costing*

De todos os 59 pacientes incluídos no estudo primário a autorização de internação hospitalar (AIH) de cada um foi recuperada no banco de dados do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do DATASUS através da Secretaria da Saúde do Município de Goiânia. As variáveis: número da AIH, nome do hospital, nome da criança, nome da mãe, data da internação e da alta e, os valores pagos para cada procedimento (permanência hospitalar, diárias de acompanhante, honorários médicos e fisioterapia) foram compilados; exceto os de exames laboratoriais e radiológicos, pois não tinham valores de ressarcimento.

4.2.3 Custeio por diretriz terapêutica, *top-down/micro-costing*

Na aplicação desta técnica empregou-se a diretriz terapêutica padronizada para o tratamento de crianças hospitalizadas por pneumonia bacteriana (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011), projetou-se as recomendações desta diretriz para os 59 casos incluídos no estudo primário.

Para estimar o custo do tratamento medicamentoso foi aplicada a fórmula ((dose/kg X nº de administrações ao dia X duração do tratamento) X preço da dose), Para o cálculo da dose dos medicamentos, o peso médio de crianças na faixa etária de 28 dias a 35 meses, foi estimado a partir da caderneta saúde da criança (MINISTÉRIO DA

SAÚDE, 2007), estratificados nas faixas etárias 28dias < 2 meses, 2 a 5meses, 6 a 11meses, 12 a 23meses e entre 24 <36meses como apresentados na Tabela 8.

Os custos dos medicamentos foram calculados a partir da média dos preços praticados pelos órgãos nacionais: BPS, CMED e ABC Farma e aplicados à alíquota do ICMS de 17%.

As despesas com os serviços hospitalares e profissionais, exames laboratoriais e radiológicos e diárias de acompanhante foram consultados da Tabela SIGTAP/DATASUS. A fisioterapia respiratória não foi considerada por não haver recomendação para esta na diretriz.

Quanto a prescrição da oxigenioterapia a diretriz recomenda a avaliação da hipoxemia na criança com PAC por meio da oximetria de pulso e oxigenioterapia nas que apresentarem hipoxemia. Definida por níveis de saturação de oxigênio abaixo de 90%.

Na perspectiva adotada, a do SUS como comprador de serviços públicos e privados de saúde, e seguindo o recomendado pela diretriz brasileira de estudos econômicos, que se incluam somente os custos diretos cobertos pelo sistema público e, por ausência de valor específico para oximetria de pulso e oxigenioterapia na tabela SIGTAP/DATASUS estes não foram considerados. Na Tabela 10 estão resumidos os componentes de custo considerados.

Tabela 10 - Resumo dos componentes considerados na estimativa do custo da pneumonia hospitalizada estimados por diretriz terapêutica.

| COMPONENTES | INFORMAÇÃO UTILIZADA |
|--------------------------------|---|
| Medicamentos | Pneumonia grave nos < 2meses ampicilina (50mg/kg/d) + gentamicina (7,5mg/kg/d) e dipirona injetável; Nos > 2 meses penicilina cristalina (50.000 UI/kg/d) e dipirona injetável. Pneumonia muito grave ceftriaxona (50mg/kg/d) + oxacilina (50 mg/kg/d) e dipirona injetável. |
| Exames radiológicos | Raio-X (1) |
| Período e local de internação* | Pneumonia grave - 4 dias na enfermaria. |

| | |
|--|--|
| | Pneumonia muito grave - 5 dias na UTI e 1 dia na enfermaria. |
|--|--|

*Baseado na média de permanência hospitalar dos 59 pacientes internados por PAC em Goiânia, Goiás.

Fonte: Adaptado da diretriz Terapêutica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2011).

Nas três metodologias de custeio os custos foram calculados com os valores monetários referentes a dezembro de 2011 e expressos em reais.

4.2.4 Análise estatística da comparação das estimativas totais de custos por diferentes metodologias de custeio

Foram calculados para cada metodologia de custeio considerada os custos médicos, do tratamento da pneumonia grave e pneumonia muito grave, o intervalo de confiança dos custos estimados (IC 95%) e o desvio padrão (DP) dos custos. Para verificar se as três metodologias estudadas eram diferentes o teste não de Friedman ($p < 0,05$) foi empregado.

O teste de Wilcoxon pareado foi aplicado para verificar se havia diferença entre os estimados por *bottom-up/micro-costing* e *top-down/micro-costing*, *bottom-up/micro-costing* e *top-down/gross-costing*, *top-down/gross-costing* e *top-down/micro-costing* ($p < 0,05$). Os dados foram tabulados em planilha Excel e as análises estatísticas foram realizadas com o programa de software estatístico *Action* versão 2.5.

Etapa 3

4.3 Estudo de custo-efetividade da vacina pneumocócica 10 valente

No decorrer da análise de custo-efetividade a carga acumulada da doença foi estimada para uma coorte de 2.942,210, crianças nascida em 2010, num horizonte temporal que avaliou os custos e os efeitos da doença com os benefícios da vacinação e da estratégia da não vacinação, por um período de cinco anos.

4.3.1 Modelo analítico

O modelo empregado, na realização do estudo de custo-efetividade da introdução universal da vacina pneumocócica 10 valente no Brasil, foi o PneuModel versão beta (*The Interactive Pneumococcal Conjugate Vaccination Policy Model*). Programa desenvolvido por diversos especialistas da *University of Medicine and Dentistry of New Jersey*, em colaboração com o *Department of International Health at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health*.

O modelo é financiado e disponibilizado pelo PneumoADIP, e de acesso livre (<http://pneuamodel.simpal.com>). Foi utilizado no estudo de Chaiyakunapruk et al (2011) que comparou três modelos validados (PneuModel, Provac e Supremes) utilizados em análise de custo-efetividade da VPC em crianças.

A estrutura do modelo, PneuModel, é estático determinístico, admite modelo de coorte o que incide os benefícios acumulados ao longo do tempo aos indivíduos dentro do grupo. No modelo pode ser visualizado a divisão de uma coorte de nascimento em subgrupos e cada subgrupo distribuído por possíveis resultados (Figura 4).

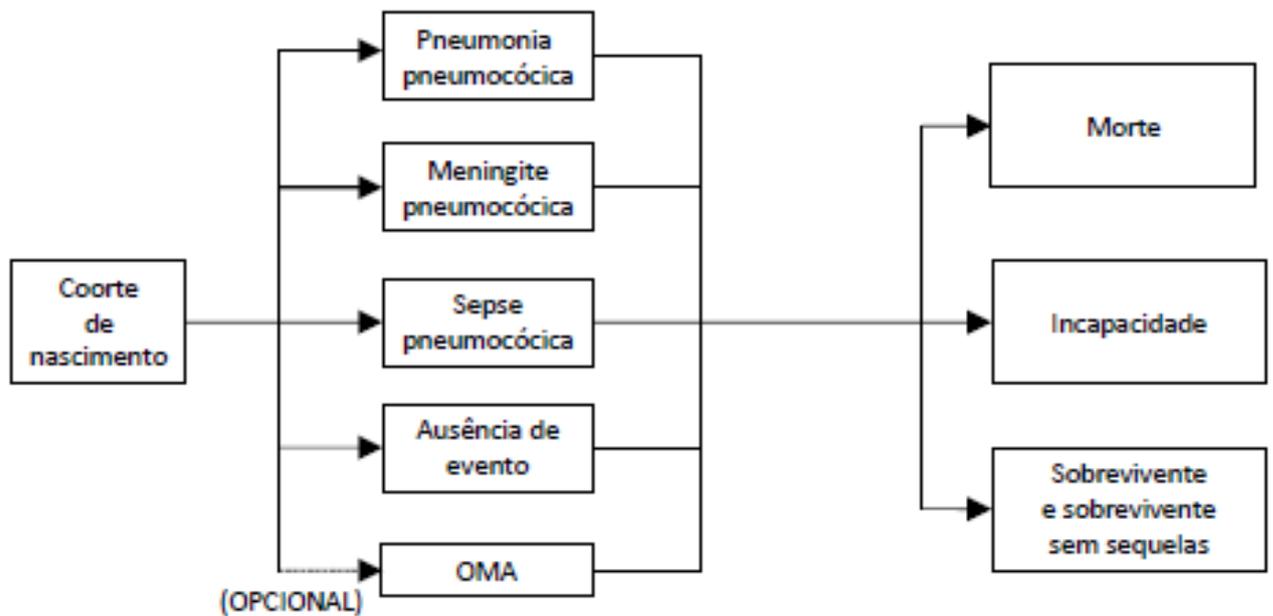


Figura 4- Estrutura do Modelo.

Fonte: Adaptado sítio PneuModel (<http://pneuodel.simpal.com>)

A modelagem adotada é resumida como uma "árvore de decisão" em que os eventos contingentes aparecem como ramificações a partir do nodo de decisão seguido do nodo de probabilidade e nodo terminal. A Figura 4 apresenta a descrição simplificada considerando que a coorte hipotética pode seguir duas estratégias: 1) vacinar e 2) não vacinar.

A estratégia “vacinar” implica na implementação do programa de vacinação com 3 doses da VPC mais uma dose de reforço. Considerando o parâmetro vacinal uma parte do grupo da coorte recebe a vacina e outra não. No seguimento, tanto vacinados como não vacinados podem desenvolver eventos causados por sorotipos da vacina ou não. Dentre os que desenvolveriam algum evento o desfecho esperado seria a morte, sobreviver ou sobreviver com incapacidade.

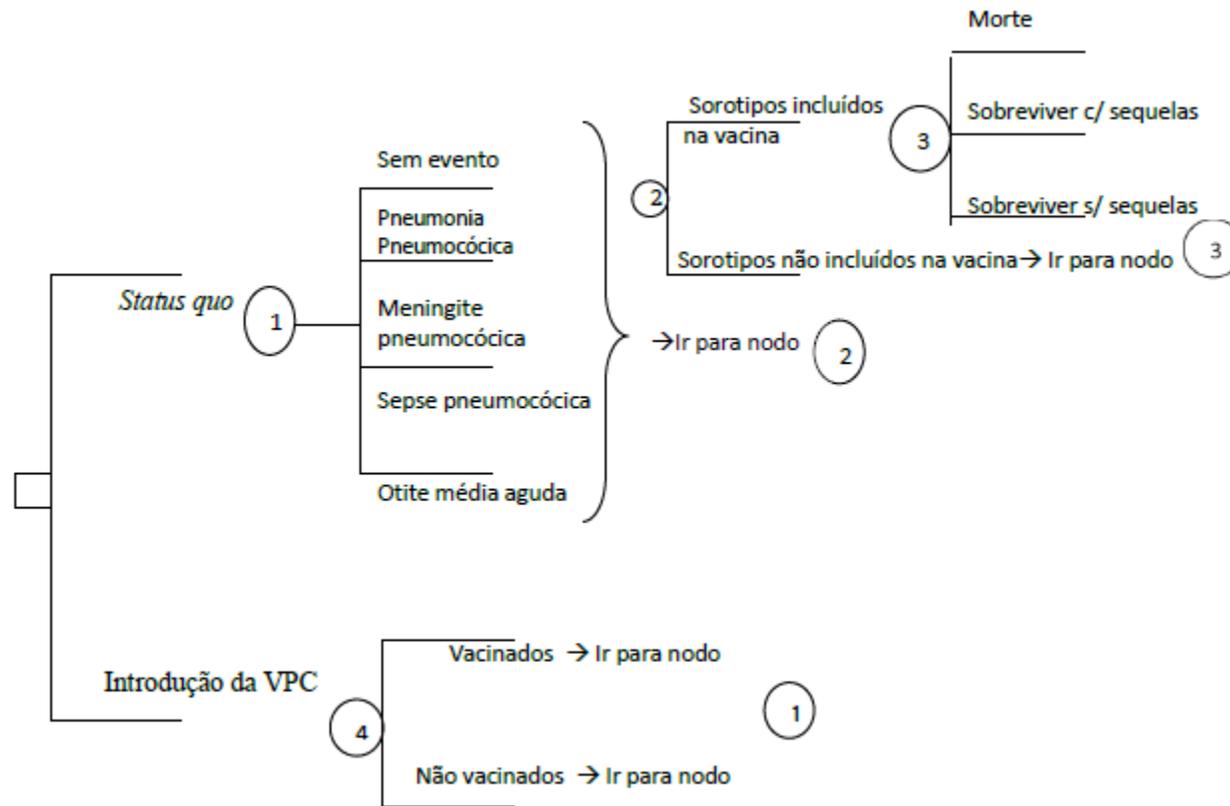


Figura 5 - Estrutura do modelo: árvore de decisão.
Fonte: Adaptado sítio PneuModel ([Http://pneuModel.simpal.com](http://pneuModel.simpal.com)).

4.3.2 Perspectiva da análise

Os custos considerados e mensurados na análise de custo-efetividade foram os assumidos pelo SUS, em conformidade com as diretrizes do Ministério da Saúde que recomenda que a perspectiva escolhida para os estudos de avaliação econômica seja, preferencialmente, a do Sistema Único de Saúde (BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE, 2009).

4.3.3 Medidas de desfecho

No modelo as medidas de desfecho 1) casos de doença evitados, 2) óbitos evitados, 3) vidas salvas e 4) DALY (Anos de vida ajustados pela incapacidade física) foram calculadas.

As medidas (1) custo por Daly evitado e (2) custo por vida salva são calculadas pelo modelo, em reconhecimento a importância dos componentes de morbidade e qualidade de vida relacionadas à saúde. O resultado em termos de custos incrementais por Daly evitado corresponde a métrica de resumo do modelo que calcula a relação custo-efetividade incremental, através:

$$\frac{\text{Custos líquidos}}{\text{Benefícios líquidos para a saúde}} = \frac{(\text{custos com a vacina} - \text{custos da doença evitada})}{\text{Daly evitado}}$$

4.3.4 Horizonte temporal

A análise avaliou os efeitos e os custos das duas estratégias anteriormente citadas por um período de cinco anos iniciado em 2010, através de uma coorte onde incidirá os benefícios acumulado ao longo de cinco anos.

4.3.5 Taxa de desconto

Para realizar comparação entre custos e desfechos nos diferentes momentos do período da análise foi empregada taxa de desconto de 5% como sugerida pelo Ministério da Saúde (BRASIL. MINISTERIO DA SAÚDE, 2009).

4.3.6 População alvo da intervenção

Uma coorte hipotética de 2.942.207 nascidos vivos em 2010 foi seguida durante cinco anos. A expectativa de vida de 73,53 anos foi considerada (IBGE, 2010).

4.3.7 Carga da doença pneumocócica

Como incidência e letalidade de bacteremias, pneumonias e meningites pneumocócicas prevalecerem nos dois primeiros anos de vida (VALENZUELA et al., 2009); e na proposta do MS para introdução da VPC os dados epidemiológicos apontam o pneumococo como principal causador de infecções em neonatos e em crianças de até 2 anos de idade, responsável por 70% dos casos de DPI nessa faixa etária (BRASIL, 2010). Os dados epidemiológicos incluídos na análise de custo-efetividade foram referentes à faixa etária 28 dias e menores de 36 meses.

Incidência e letalidade

Informações de incidência e letalidade das doenças pneumocócicas consideradas no modelo: meningite, sepse e pneumonia foram priorizadas do estudo prospectivo de vigilância de base populacional de DPI e de pneumonia confirmada por radiografia, o *Latin American Epidemiological Assessment of Pneumococcal Invasive Disease – LEAP*, realizado em Goiânia, concluído no ano de 2009 (ANDRADE_b et al., 2011). Entretanto, nesse estudo não havia dados epidemiológicos da sepse pneumocócica e de

mortes por pneumonias. Uma revisão sistemática da literatura, na busca de estudos conduzidos na América Latina, para fonte dessa informação, priorizando os de revisões sistemáticas e os de base populacional com o objetivo de garantir a melhor evidência para a ACE foi conduzida.

Na revisão sistemática foram usados os seguintes descritores e palavras-chave em várias combinações: doença pneumocócica invasiva, infecções pneumocócicas, *Streptococcus pneumoniae*, sepse, pneumonia, incidência, mortalidade, taxa de casos fatais, letalidade, vigilância, criança, crianças, Brasil, América Latina. A busca foi conduzida nas bases de dados Medline/Pubmed e Lilacs, os principais resultados para incidência e letalidade por sepse estão resumidos na Tabela 11.

Tabela 11 - Estimativas de incidência e letalidade da doença pneumocócica.

| SÍNDROME CLÍNICA E IDADE | INCIDÊNCIA / 100.000 (IC 95%) | LETALIDADE % (IC95%) | TIPO DE ESTUDO/LOCAL | FONTE |
|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--|-------------------------|
| Sepse <36 meses | 15 (11-21) | 37 (24 -55) | Revisão sistemática – carga global da doença pneumocócica em crianças. | O'BRIEN et al., 2009 |
| Sepse <36 meses | 2.1 | 35.3 | Vigilância de base populacional (Chile). | LAGOS et al., 2006 |
| Sepse <36mese | 1.2 (0.03-6.9) | 0 | Vigilância base populacional (Bogotá, Colômbia). | BENAVIDE S et al., 2012 |

| | | | | |
|----------------------|------------------|---------|--|------------------------------------|
| Meningite < 36 meses | 5.3 (1.9-11.6) | 66.7 | Vigilância de base populacional (Goiânia, Brasil). | ANDRADE _b et al., 2011) |
| Pneumonia < 36 meses | 37.2 (26.8-50.2) | 0 | Vigilância de base populacional (Goiânia, Brasil). | ANDRADE _b et al., 2011 |
| Pneumonia < 5anos | 836 (651-1040) | 4 (3-6) | Revisão sistemática | O'BRIEN et al., 2009 |

Incidência de OMA por todas as causas foi obtida do banco de dados do Sistema de Controle do Atendimento Ambulatorial (SICAA) da Secretaria Municipal de Saúde de Goiânia (Tabela 12) a partir dos casos de otite (H65.2, H65.9, H66.0, H67.0) registrados nos anos de 2008 e 2009.

Tabela 12 - Frequência e incidência de otite média aguda por todas as causas em Goiânia, 2008-2009.

| IDADE | 2008 | 2009 | TOTAL DE CASOS 2008-2009 | INCIDÊNCIA |
|--------------|--------------------|--------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | casos/total | casos/total | casos/total | casos/100.000 crianças |
| < 2 anos | 314/55.378 | 268/65.615 | 582/120.993 | 481 |
| 2 – 5 anos | 177/36.381 | 189/45.371 | 366/81.752 | 447,7 |
| Total | 491/91.759 | 457/110.986 | 948/202.745 | 467,6 |

Fonte: Sistema de Controle do Atendimento Ambulatorial (SICAA)/SMS de Goiânia.

Sequelas pós-meningite pneumocócica

Sobreviventes de meningite bacteriana podem apresentar sequelas neurológicas como convulsão, deficiência motora, retardo mental e perda auditiva – uni ou bilateral, com grande variabilidade na frequência como mostram os estudos de Anjos et al (2004) que detectou a perda auditiva neurossensorial bilateral em 15,78% e retardo mental em 9% de 19 crianças menores de 2 anos que tiveram meningite (bacteriana ou viral), no período de janeiro a julho de 2002, avaliadas 5 anos após alta do episódio de meningite.

No estudo conduzido nos anos de 2002 e 2003, também na cidade de Salvador, que realizou avaliação em 55 crianças, detectou a perda auditiva em 35,7% e convulsão em 20% destas (ANJOS et al, 2009).

Revisão sistemática, global e regional, acerca das sequelas mais frequentes após episódio de meningite bacteriana, que incluiu estudos de 1980 a 2008, aponta a perda auditiva comum a 11,2% dos casos, déficit motor em 8,7%, dificuldade cognitiva 6,3% e convulsão em 3,7% (EDMOND et al., 2010).

Para o caso base foi considerada as informações dos estudos de corte transversal, realizado no Brasil sendo que 15,78% desenvolvem perda auditiva, 20% convulsão, 16,3% deficiência motora e 9% retardo mental (ANJOS et al.,2004; ANJOS et al.,2009). Dados de outros estudos (EDMOND et al., 2010) foram testados na análise de sensibilidade.

4.3.8 Sorotipos pneumocócicos

O percentual de DIP causados pelos sorotipos incluídos nas vacinas pneumocócicas foi coletado do estudo Leap (ANDRADE_b et al., 2011), cujo percentual de sorotipos cobertos pela vacina 7-valente foi de 78,3%, 10-valente de 80,0% e 13-valente de 88,3%.

Como no Brasil, foi estabelecida a rede de vigilância laboratorial em 1993, em colaboração do Ministério da Saúde e Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) o projeto SIREVA-VIGIA, os dados publicados do SIREVA, referente ano de 2010, indicam que 66,6% dos sorotipos incluídos na VPC-10 foram isolados entre os menores de 5anos com DPI. Diferença nos percentuais de sorotipos cobertos pela vacina VPC-10 foram testados na análise de sensibilidade.

4.3.9 Cobertura vacinal e eficácia da vacina

Por se tratar de uma ACE após introdução da vacina no calendário nacional de imunização de crianças os dados de cobertura vacinal foram obtidos do relatório do PNI. A cobertura vacinal em 2010, no Brasil, foi de 81,60% e de 99,83% no estado do Goiás para o mesmo período (PNI, 2011).

Avaliação da eficácia, conforme recomendado pela OMS, contra DPI foi baseada na comparação das respostas imunes aos sete sorotipos comuns entre a vacina pneumocócica 10 valente conjugada e a vacina 7 valente, através dos resultados do estudo de eficácia, segurança e imunogenicidade da vacina heptavalente conjugada que mostrou a eficácia desta contra episódios clínicos de otite média de 7% (IC 95% 4,1-9,7% $p < 0.001$) e DPI de 94% (IC 95% 80- 99% $p < 0.001$) (Black et al., 2000).

4.3.10 Custos médicos

Os custos médicos considerados na análise foram estimados através do estudo de custo da doença pneumocócica descrito anteriormente e expressos em reais 2011, apresentados com maior detalhe na seção de Resultados. Na ACE o ano base considerado foi o de 2010, portanto os custos estimados em reais 2011 foram deflacionados pelo IPCA para 2010 (Tabela 13).

Tabela 13 - Custos do tratamento da DPI e das sequelas pós-meningite consideradas na análise de custo efetividade ajustadas para o ano base, 2010.

| Síndromes | R\$ (2011) | R\$ (2010) |
|--|------------|-------------|
| Pneumonia tratada em hospital | 1.107,75 | 1.038,19 |
| Pneumonia tratada em ambulatório | 48,91 | 45,30 |
| Otite média aguda tratada em ambulatório | 61,00 | 57,50 |
| Otite média aguda tratada em hospital* | 524,46 | 489,68 |
| Meningite pneumocócica | 1.518,15 | 1.329,84 |
| Sepse pneumocócica | 5.616,20 | 5.250,27 |

| | | |
|-----------------|-------|----------|
| Perda auditiva* | _____ | 6.992.75 |
|-----------------|-------|----------|

*valores estimados em reais 2010, devido os valores publicados no relatório da Conitec (MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONITEC, 2012) serem expressos em reais 2010.

4.3.11 Parâmetros aplicados na análise de custo-efetividade da vacina pneumocócica conjugada 10 valente no Brasil

Os parâmetros e as respectivas fontes de dados de todas as estimativas populacionais, epidemiológicas e custos das doenças utilizadas nesta avaliação, assim como os limites inferior e superior de algumas premissas testadas na análise de sensibilidade univariada são mostrados na Tabela 14.

Tabela 14 – Parâmetros do caso base e da análise univariada aplicados na análise de custo-efetividade da VPC-10, Brasil, 2011.

| DADOS DEMOGRÁFICOS | | FONTE |
|--|--------------------------|----------------------------------|
| População total em 2010 | 190.755.799 | IBGE |
| Número total de nascimentos por ano | 2.942.207 | IBGE |
| Aumento anual esperado da taxa de natalidade % | 1,4% | IBGE |
| Expectativa de vida (anos) | 73,5 | IBGE |
| Incidência da doença | Casos por 100.000 | |
| Incidência de pneumonia pneumocócica | 37,2 | Andrade _b et al.,2011 |
| Limite inferior | 26,8 | |
| Limite superior | 50,2 | |
| Incidência de meningite pneumocócica | 5,3 | Andrade _b et al.,2011 |
| Limite inferior | 1,9 | |
| Limite superior | 11,6 | |
| Incidência de sepse pneumocócica | 1,2 | Benavides et al., 2012 |
| Limite inferior | 0,03 | |
| Limite superior | 6,9 | |
| Incidência de otite média por todas as causas | 467,6 | SICAA |
| Taxas de Letalidade | % | |
| Pneumonia pneumocócica | 4 | O'Brien et al., 2009 |
| Limite inferior | 0 | Andrade _b et al.,2011 |
| Limite superior | 6 | O'Brien et al., 2009 |
| Meningite pneumocócica | 66,67 | Andrade _b et al.,2011 |
| Limite inferior | 31 | O'Brien et al, 2009 |
| Sepse pneumocócica | 35,3 | Lagos et al., 2002 |
| Limite inferior | 0 | Benavides et al., 2012 |

| INCAPACIDADES | | |
|--|------------|---|
| Devido meningite pneumocócica | | |
| % sequelas entre os sobreviventes de meningite | 35,3 | Edmond et al., 2010 |
| Deficiência auditiva dentro de 5 anos | 15,78 | Anjos et al.,2004 |
| Limite inferior | 11,2 | Edmond et al., 2010 |
| Limite superior | 35,7 | Anjos et al.,2009 |
| Convulsão dentro de 5 anos | 20 | Anjos et al.,2009 |
| Limite inferior | 11,2 | Edmond et al., 2010 |
| Limite superior | 20 | Anjos et al.,2009 |
| Deficiência motora dentro de 5 anos | 16,3 | Anjos et al.,2009 |
| Limite inferior | 8,7 | Edmond et al., 2010 |
| Limite superior | 16,3 | Anjos et al.,2009 |
| Retardo mental dentro de 5 anos | 9 | Anjos et al.,2004 |
| Limite inferior | 6,3 | Edmond et al., 2010 |
| Limite superior | 9 | Anjos et al.,2004 |
| Cobertura vacinal em criança¹ | % | |
| 1º ano - mínimo | 81,60 | Programa nacional de Imunização |
| 1º ano - máximo | 99,83 | Programa nacional de Imunização |
| Cobertura Sorotipos | % | |
| Cobertura dos sorotipos DPI – VPC-10 | 80 | Andrade AL et al., 2011 |
| Limite inferior (VPC-10) | 66,6 | SIREVA II, 2010 |
| Eficácia da vacina | % | |
| Doença Pneumocócica Invasiva | 94 | Black et al., 2000 |
| Limite inferior | 80 | |
| Limite superior | 99 | |
| Otite Média Aguda (OMA) por todas as causas | 7 | Black et al., 2000 |
| Limite inferior | 4 | |
| Limite superior | 10 | |
| Vacina – esquema, perdas e custos | | |
| Número de doses por criança totalmente vacinadas | 4 | Programa nacional de Imunização |
| Taxa de perda ² | 0,05 | |
| Custo da dose (R\$) | 31,29 | Programa nacional de Imunização |
| Custo do programa por dose (R\$) | 1,66 | Sartori et al., 2010; Sinhá et al.,2008 |
| Custos Hospitalares | R\$ | |
| Pneumonia pneumocócica | 1.038,19 | Estudo de custo da doença ³ |
| Meningite pneumocócica | 1.329,84 | Estudo de custo da doença ³ |
| Sepse pneumocócica | 5.250,27 | Estudo de custo da doença ³ |
| OMA por todas as causas | 489,68 | Estudo de custo da doença ³ |
| Custos ambulatoriais | R\$ | |

| | | |
|---|--------------|--|
| Pneumonia | 45,3 | Estudo de custo da doença ³ |
| OMA por todas as causas (com e sem complicação) | 57,50 | Estudo de custo da doença ³ |
| Custos das Sequelas | R\$ | |
| Custo anual por caso sequela neurológica | 9.826,97 | Novaes et al., 2009 |
| Custo anual por caso de deficiência auditiva | 6.992,75 | Estudo de custo da doença ³ |
| Limite inferior | 1.376,00 | Relatório Conitec, 2012 |
| Pressupostos de utilização de recursos de saúde | % | |
| Pneumonia pneumocócica tratadas em hospital | 40 | Andrade _b et al.,2011 |
| Meningite pneumocócica tratadas em hospital | 100 | |
| Sepse pneumocócica tratada em hospital | 100 | |
| Produto interno bruto per capita em dólares internacionais | 10,933 | Banco Mundial |
| Taxa de câmbio do dólar para moeda local | 1,666 | Banco Central do Brasil |
| Taxa de desconto (%) | 5% | Ministério da Saúde |

¹Cobertura vacinal da VPC-10 em crianças menores de 5 anos.

²Total de dose desperdiçada por criança totalmente vacinada.

³Custos estimados no estudo de custo da doença descritos na Etapa 2 da tese.

4.3.12 Análise de sensibilidade

Como as fontes consultadas apresentavam intervalos de confiança para seus achados epidemiológicos, e para alguns parâmetros havia mais de uma fonte de informação, estas foram usadas para testar a robustez do conjunto de pressupostos através da análise de sensibilidade univariada de parâmetros específicos no PneuModel (apresentados na Tabela 14 como limite inferior e limite superior).

4.4 Considerações éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, sob registro, CEPMHA/HC/UFG N° 174/09 (Anexo I, p.179).

5 RESULTADOS

Etapa 1

5.1 Estudo de Custos da doença

Os custos do tratamento hospitalar da pneumonia foram estimados a partir de um estudo primário e para as demais condições clínicas os custos foram estimados através de Diretrizes Terapêuticas.

5.1.1 Custos do tratamento da pneumonia hospitalizada estimados por revisão de prontuários

Características clínicas e demográficas dos 59 casos de crianças na faixa etária de 28 dias a 35 meses, internados no período de 1º de outubro a 31 de dezembro de 2011, são mostradas na Tabela 15. O número de episódios de pneumonia tratados pelo SUS foi separado por gravidade, 52 (88%) dos casos foram de pneumonias graves e 7 (12%) casos de pneumonias muito graves.

Tabela 15 - Características clínico-epidemiológicas dos casos de pneumonia grave e muito grave.

| VARIÁVEIS | PNEUMONIA GRAVE | PNEUMONIA MUITO GRAVE |
|--|-----------------|-----------------------|
| | N (DP)* | N (DP)* |
| Sexo | | |
| masculino | 28 | 6 |
| feminino | 24 | 1 |
| Idade (meses) média | 14,8 (9,6) | 9 (8,3) |
| Confirmação diagnóstica | | |
| suspeita clínica | 26 | 0 |
| média permanência hospitalar | 3,34 | |
| confirmação RX | 26 | 7 |
| média dos dias de permanência hospitalar | 4,34 | |
| Média de permanência hospitalar | 4 (2,18) | 7 (5,1) |

| | | |
|--|-------------|-------------|
| Nº de casos com prescrição de fisioterapia respiratória | 3 | 6 |
| Média das sessões realizadas | 3,67 (2,08) | 6,43 (5,59) |
| Nº de casos que realizaram Raio-X** | 13 | 5 |
| Nº de casos que realizaram exames laboratoriais | 16 | 7 |
| Desfecho | | |
| alta | 52 | 6 |
| óbito | 0 | 1 |

* Desvio padrão (DP).

** Alguns pacientes realizaram Raio-X antes da internação.

Custos da pneumonia grave foram estimados em R\$ 780,53 (DP 56,17), os serviços hospitalares (hotelaria e taxas de internação) contribuíram com 65% (R\$ 504,07) do total dos custos. Na pneumonia muito grave os custos foram estimados em R\$ 3.538,60 e os serviços hospitalares representaram 80% do total dos custos (R\$ 2.843,75), como mostra a Tabela 16.

Tabela 16– Custo médio do tratamento da pneumonia grave e pneumonia muito grave, por componente de custo, em crianças menores de 36 meses, estimados por revisão de prontuários na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| | Serviços saúde | Custo médio estimado(R\$) |
|------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| PNEUMONIA MUITO GRAVE | Medicamentos | 142,92 |
| | Serviços profissionais | 473,53 |
| | Serviço hospitalar | 2.843,75 |
| | Exames laboratoriais | 27,44 |
| | Exames radiológicos | 9,50 |
| | Fisioterapia respiratória | 30,03 |
| | Diárias de acompanhante | 8,00 |
| | <i>Custo médio por caso</i> | 3.538,60 |
| PNEUMONIA GRAVE | Medicamentos | 158,85 |
| | Serviços profissionais | 78,40 |
| | Serviço hospitalar | 504,07 |
| | Exames laboratoriais | 4,38 |
| | Exames radiológicos | 3,33 |
| | Fisioterapia respiratória | 1,00 |
| | Diárias de acompanhante | 30,50 |
| | <i>Custo médio por caso</i> | 780,53 |

5.1.2 Custos do tratamento ambulatorial da Pneumonia Adquirida na comunidade por diretriz terapêutica.

O custo do tratamento medicamentoso da PAC tratada em ambulatório foi estimado em R\$ 19,41 (Amoxicilina 250mg suspensão frasco 150 mL ao custo de R\$ 14,87 + dipirona frasco de 20 mL ao custo de R\$ 4,54) considerando a quantidade de frasco para completar o esquema terapêutico (dose X nº de administração ao dia X duração do tratamento).

O custo total do tratamento da PAC em ambulatório, com recomendações da diretriz terapêutica, foi estimado, na perspectiva do SUS, em R\$ 48,91, os componentes de custos considerados são apresentados na Tabela 17.

Tabela 17 - Custos do tratamento ambulatorial da Pneumonia Adquirida na Comunidade, estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| COMPONENTE | DESCRIÇÃO | CUSTO (R\$) |
|---------------------------|---|---------------------|
| Consulta | Consultas com pediatra (2)*, com uma reavaliação clínica 48 horas após início do tratamento | 20,00 |
| Medicamento | Antibióticos: amoxicilina 250mg suspensão indicada como primeira escolha no tratamento ambulatorial da pneumonia. Posologia recomendada 50mg/kg/dia e uso de antitérmico. Antitérmico: dipirona para uso nos 4 primeiros dias, com prescrição posológica dose por peso, não excedendo 4 administrações dias. | 19,41 |
| Exame | Raio-X de tórax (1) | 9,50 |
| <i>Custo médio</i> | | <i>48,91</i> |

| | | |
|-----------------|--|--|
| <i>por caso</i> | | |
|-----------------|--|--|

*() quantidade considerada para a estimativa dos custos (o retorno foi considerado como nova consulta, para adequar a realidade do serviço de saúde). Valor da consulta R\$ 10,00 (Fonte: Tabela Sigtap/Datasus).

Fonte: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e Sociedade Brasileira de Pediatria (2007).

5.1.3 Custos do tratamento da otite média aguda (OMA)

5.1.3.1 Custos do tratamento ambulatorial da otite média aguda sem complicação

O custo médio dos esquemas terapêuticos, aplicados ao tratamento de casos de OMA sem complicação que poderão ser tratadas com cada esquema antimicrobiano, foi estimado em R\$ 28,50 (Tabela 18).

Tabela 18 - Estimativa dos custos do tratamento medicamentoso da OMA sem complicação, tratada em ambulatório, segundo percentual de prescrição de esquema terapêutico, estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| % DE PRESCRIÇÃO DO ESQUEMA TERAPÊUTICO | Custo (R\$) |
|--|---|
| 62% amoxicilina 250mg + dipirona | 12,00 [(14,87 + 4,54)*62%] ¹ |
| 30% amoxicilina+clavulanato + dipirona | 13,95 [(42,00 + 4,54)*30%] ¹ |
| 8% azitromicina +dipirona | 2,55 [(27,00 + 4,54)*8%] ¹ |
| Total (R\$) | 28,50 |

¹ Custo médio do esquema terapêutico = (preço do antibiótico + preço do antitérmico) multiplicado pelo % de uso do esquema terapêutico.

Fonte: Adaptado das diretrizes terapêuticas para o tratamento da OMA (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, OTORRINOLARINGOLOGIA, 2005) e tabelas de preços do BPS, CMED e ABC Farma.

Considerando os componentes de custos aplicados, pela diretriz terapêutica, no tratamento da OMA sem complicação este foi estimado em R\$ 48,50 (Tabela 19).

Tabela 19 - Custo do tratamento ambulatorial da otite sem complicação, estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| COMPONENTES | DESCRIÇÃO | CUSTO (R\$) |
|------------------------------------|---|--------------------|
| Consulta | Consulta médica (2)*, uma para reavaliação dos sinais como abaulamento. | 20,00 |
| Medicamento | Calculado a partir do % de tratamento para cada esquema terapêutico. | 28,50 |
| <i>Custo médio por caso</i> | | 48,50 |

*() quantidade considerada para a estimativa dos custos. Valor da consulta R\$ 10,00 (Fonte: Tabela Sigtap/Datasus).

Fonte: Adaptado das Diretrizes nacionais para tratamento da OMA (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, OTORRINOLARINGOLOGIA, 2005) e Rovers et al (2006).

5.1.3.2 Custos do tratamento da otite média aguda com complicação

Terapêutica antimicrobiana é a conduta adequada no tratamento de episódios de OMA, entretanto, a efusão no ouvido médio pode persistir em 10% dos casos após OMA (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS AND AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS, 2004; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA et al., 2005), ocasionando complicações na OMA, o que implica em uso de mais recursos de saúde, consultas, exames e medicamentos elevando os custos com revelado na Tabela 20.

Tabela 20 - Custos do tratamento ambulatorial da otite com complicação, estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| COMPONENTES | DESCRIÇÃO | CUSTO (R\$) |
|--------------------|--|--------------------|
| Consulta | Consulta médica (4)*, uma para reavaliação dos sinais como abaulamento e duas para acompanhamento de no mínimo 3 episódios de otite. | 40,00 |

| | | |
|------------------------------------|--|----------------------|
| Medicamento | Esquema terapêutico da OMA sem complicação realizado duas vezes somado a 3 aplicações de ceftriaxona intramuscular ((28,50x2)+65,46) | 122,46 |
| Miringotomia | Procedimento realizado em consultório | 11,28 |
| <i>Custo médio por caso</i> | | <i>173,74</i> |

*() quantidade considerada para a estimativa dos custos. O retorno foi considerado como nova consulta. Valor da consulta R\$ 10,00 (Fonte: Tabela Sigtap/Datusus).

Fonte: Adaptado das Diretrizes nacionais para tratamento da OMA (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, OTORRINOLARINGOLOGIA, 2005; AMERICAN ACADEMY OF OTOLARYNGOLOGY, 2010) e Rovers et al (2006).

A composição final das estimativas dos custos do tratamento ambulatorial da OMA, considerando que 90% destas não apresentam complicações e somente 10% dos casos apresentam complicações, são mostrados na Tabela 21.

Tabela 21 - Custos do tratamento ambulatorial da otite média aguda com e sem complicação, estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| QUADRO CLÍNICO | CUSTO ESTIMADO | % DE OCORRÊNCIA | CUSTO FINAL ESTIMADO |
|--|-----------------------|------------------------|-----------------------------|
| OMA sem complicação tratada em ambulatório na perspectiva do SUS | 48,50 | 90 | 43,65 |
| OMA com complicação tratada em ambulatório na perspectiva do SUS | 173,74 | 10 | 17,37 |
| <i>Custo médio por caso</i> | | | <i>61,00</i> |

Na OMA complicada tratada em hospital os recursos de saúde e as quantidades usadas no tratamento foram os recomendados pelas diretrizes, os custos estimados estão resumidos na Tabela 22.

Tabela 22 - Custos do tratamento hospitalar da OMA com complicação, estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| PROCEDIMENTO | VALOR (R\$) |
|-------------------------------------|--------------------|
| Microcirurgia otológica | 376,75 |
| Hospitalização + honorários médicos | 147,71 |
| <i>Custo médio por caso</i> | <i>524,46</i> |

5.1.4 Custos do tratamento da meningite pneumocócica estimados por diretriz terapêutica

Os custos do tratamento medicamentoso seguindo as recomendações da diretriz no tratamento de um episódio de meningite pneumocócica são mostrados na Tabela 23.

Tabela 23 - Estimativa dos custos do tratamento medicamentoso da meningite pneumocócica, estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS. Brasil, 2011.

| MEDICAMENTO | VALOR (R\$) |
|--|--------------------|
| Dexametasona 4mg injetável | 9,00 |
| Penicilina G Cristalina 300.000 UI | 354,00 |
| Ceftriaxona 1g injetável + Vancomicina 500mg injetável | 743,00 |

De acordo com relatório do SIREVA (SIREVA II, 2010) 53,6% das crianças menores de 5 anos apresentam resistência à penicilina e 10% hipersensibilidade (ROSÁRIO; GRUMACH, 2006). Considerando que 63,60% dos casos não serão tratados com penicilina e sim com ceftriaxona e vancomicina, e 36,4% tratados com penicilina os custos do tratamento medicamentoso foram estimados em R\$ 610,45 (Tabela 24).

Tabela 24 - Estimativa dos custos do tratamento medicamentoso da meningite pneumocócica, segundo percentual de prescrição de esquema terapêutico, estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| % DE PRESCRIÇÃO DO ESQUEMA TERAPÊUTICO | CUSTO (R\$) |
|--|--|
| 36,4% Penicilina G + dexametasona | 132,15 [(354,00+9,00)*36,4%] ¹ |
| 63,6% Vancomicina + ceftriaxona + dexametasona | 478,30 [(743,00 +9,00)*63,6%] ¹ |
| <i>Custo médio por caso</i> | <i>610,45</i> |

¹ Custo médio do esquema terapêutico = [(preço do antibiótico + corticoide) * % de uso do esquema terapêutico]

Os custos do tratamento da meningite pneumocócica foram estimados em R\$ 1.518,15 (Tabela 25). O componente com maior participação nos custos foram os serviços hospitalares (diárias na enfermaria) com participação de 52% no total da estimativa.

Tabela 25 - Custos do tratamento hospitalar da meningite pneumocócica estimados por diretriz terapêutica, na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| COMPONENTE | DESCRIÇÃO | CUSTO (R\$) |
|------------------------------------|--|------------------------|
| Medicamentos | Penicilina G cristalina 300.000 UI/kg/d. Ceftriaxona 1g injetável, 100mg/kg/d e vancomicina 500mg injetável, 60mg/kg de 6/6 horas. Corticoide - dexametasona 4mg-0,6mg/kg/d. | 610,45 |
| Exames laboratoriais | Hemograma (2)*, cultura do LCR com antibiograma (1), testes quimiofisiológico (1), teste de aglutinação em látex (1), bacterioscopia (1). | 33,30 |
| Serviços hospitalares | Enfermaria (isolamento por 13 dias). | 793,70 |
| Procedimentos | Punção lombar (1). | 8,40 |
| Honorários médicos | Serviços profissionais por acompanhamento de paciente em enfermaria de isolamento por 13 dias | 72,30 |
| <i>Custo médio por caso</i> | | <i>1.518,15</i> |

*() quantidade empregada para a estimativa de custo.

Fonte: Adaptado do Manual/ diretriz do Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde (2009).

5.1.4.1 Custos do tratamento da perda auditiva pós meningite estimado por diretriz terapêutica

Os custos do tratamento da perda auditiva são difíceis de estimar, devido limitações no acesso, complexidade e necessidades individuais dos casos. Através da diretriz para tratamento e reabilitação/habilitação de pessoas com deficiência auditiva do MS foi possível estimar estes custos em R\$ 6.992,75 (Tabela 26). Foi considerando o custo médio dos AASI (R\$ 1.376,00) realizados no ano de 2010, o custo estimado para acompanhamento do portador de deficiência auditiva (R\$ 1.116,75) em uma unidade CER e o custo do Kit de frequência modular (R\$ 4.500,00).

Tabela 26 - Resumo dos procedimentos aplicados ao acompanhamento de criança com perda auditiva em um Centro Especializado de Reabilitação, em reais 2010.

| COMPONENTE | VALOR (R\$) | CÓDIGO TABELA SIGTAP | PERÍODO | CUSTO |
|--|-------------|----------------------|---------|-----------------|
| AASI | | | | 1.376,00 |
| Kit de frequência modular | | | | 4.500,00 |
| Acompanhamento paciente para adaptação do AASI | 21,68 | 03.01.07.003-2 | 1 | 21,60 |
| Molde | 8,75 | 07.01.03.015-1 | 2/ano | 8,75 |
| Avaliação otorrinolaringológica* | 10,00 | 03.01.01.007-2 | 2/ano | 20,00 |
| Avaliação audiológica* | 10,00 | 03.01.01.007-2 | 2/ano | 20,00 |
| Terapia fonoaudiológica- 2 vezes por semana | 10,90 | 03.01.07.011-3 | 96/ano | 1.046,4 |
| Custo médio por caso** | | | | 6.992,75 |

*considerado valor da consulta médica na atenção especializada.

** O custo do acompanhamento de uma criança com perda auditiva usando AASI foi estimado com os valores dos procedimentos extraídos da tabela SIGTAP, ano de competência 2010, para equiparar com os valores publicados no relatório da Conitec.

Fonte: Diretriz para deficientes auditivos (MINISTERIO DA SAÚDE, 2012).

5.1.5 Custos do tratamento da sepse pneumocócica estimado por diretriz terapêutica

O custo do tratamento da sepse, em crianças menores de 36 meses, através de diretriz terapêutica, foi estimado em R\$ 1.678,21 (Tabela 27). Serviços hospitalares e tratamento medicamentoso foram os componentes de custo com maior impacto no custo médio por caso.

Tabela 27 - Custos do tratamento hospitalar da sepse estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| PROCEDIMENTO | DESCRIÇÃO | CUSTO (R\$) |
|-------------------------------------|---|--------------------|
| Medicamentos* | Cefepima 1g (,50mg/kg/a cada 8 h) fentanil 50mcg (0,02mg/10kg). | 627,10 |
| Exames laboratoriais** | Hemograma (3), hemocultura (1), cultura com antibiograma (1), gasometria(1), dosagem de lactato(3), dosagem de glicose (3), PCR (1), provas de coagulação (1), de função renal (1) e hepática (1). | 89,20 |
| Serviço hospitalar | Enfermaria (por 12 dias) | 793,69 |
| Serviço profissional | Honorários médicos referentes ao acompanhamento do paciente por 12 dias na enfermaria | 72,22 |
| Ventilação e suprimento de gases | Estes procedimentos não foram considerados pela incapacidade de ajustar a realidade necessária de um paciente. | ----- |
| <i>Custo médio por caso</i> | | 1.678,21 |

*entre () posologia considerada

**entre () quantidade de exames realizados/paciente.

Fonte: Adaptado de Agencia Nacional de Saúde Suplementar/Associação Médica Brasileira, (2009) e Dellinger et al (2008).

A evolução do quadro de sepse para sepse grave ou choque séptico implica na disponibilidade de mais recursos de saúde no suporte aos pacientes, consequentemente maiores custos. Na Tabela 28 é apresentado o custo do tratamento do quadro de sepse grave. Os serviços hospitalares, honorários médicos e medicamentos foram os recursos de saúde com maior impacto nos custos.

Tabela 28 - Custos do tratamento hospitalar da sepse grave estimado por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| PROCEDIMENTO | DESCRIÇÃO | CUSTO (R\$) |
|------------------------------------|--|--------------------|
| Medicamentos * | Cefepima 1g, fentanil 50mcg, cristalóide (SF 0,9%- 20mL/Kg), dopamina(4µg/Kg). | 855,87 |
| Exames laboratoriais ** | Hemograma (5), hemocultura (1), cultura com antibiograma (1), gasometria (2), dosagem de lactato (6), dosagem de glicose (6), PCR (2), provas de coagulação (2), de função renal (2) e hepática (2). | 153,16 |
| Serviço Hospitalar | Diárias de UTI (12 dias) | 4.931,04 |
| Serviço profissional | Honorários médicos referentes ao acompanhamento do paciente por 12 dias na UTI. | 768,60 |
| Ventilação e suprimento de gases | Estes procedimentos não foram considerados pela incapacidade de ajustar a realidade necessária de um paciente. | _____ |
| <i>Custo médio por caso</i> | | 6.708,67 |

*entre () posologia considerada

**entre () quantidade de exames realizados/paciente.

Fonte: Adaptado de Agencia Nacional de Saúde Suplementar/Associação Médica Brasileira, (2009)e Dellinger et al (2008).

No choque séptico os custos foram estimados com os componentes descritos na Tabela 29, estimado na perspectiva do SUS, em R\$ 6.903,21.

Tabela 29 - Custos do tratamento do choque séptico estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| PROCEDIMENTO | DESCRIÇÃO | CUSTO (R\$) |
|------------------------------------|--|--------------------|
| Medicamentos* | Cefepima 1g, fentanil 50mcg, cristalóide (SF 0,9% - 20mL/Kg), dopamina(4µg/Kg), dobutamina (10mcg/kg/min), adrenalina (0,1mcg/kg/min). | 987,10 |
| Exames laboratoriais** | Hemograma (6), hemocultura (1), cultura com antibiograma (1), gasometria (2), dosagem de lactato (8), dosagem de glicose (8), PCR(4), provas de coagulação(3), de função renal(4) e hepática(4). | 216,47 |
| Serviço Hospitalar | Diárias de UTI (12 dias) | 4.931,04 |
| Serviço profissional | Honorários médicos referentes ao acompanhamento do paciente por 12 dia na enfermaria | 768,60 |
| Ventilação e suprimento de gases | Estes procedimentos não foram considerados pela incapacidade de ajustar a realidade necessária de um paciente. | _____ |
| <i>Custo médio por caso</i> | | 6.903,21 |

Para estimar o custo do tratamento da sepse pneumocócica (sepse + sepse grave + choque séptico), dados epidemiológicos do estudo primário, realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, que avaliou durante 5 meses pacientes atendidos e internados com diagnóstico clínico de sepse na unidade de urgência do hospital, foram aplicados. Entre os admitidos no estudo 24% foram diagnosticados como sepse, 17% sepse grave e 59% choque séptico (PEREIRA, 2010). Ao assumir estes percentuais o custo médio ponderado do tratamento da sepse foi estimado em R\$ 5.616,20 (Tabela 30).

Tabela 30 - Custos do tratamento hospitalar da sepse pneumocócica, estimados por diretriz terapêutica na perspectiva do SUS, Brasil, 2011.

| QUADRO CLÍNICO | DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS (%) | ¹CUSTO MÉDIO ESTIMADO | ²CUSTO PONDERADO |
|---|-----------------------------------|---|------------------------------------|
| Sepse | 24 | 1.678,21 | 402,80 |
| Sepse grave | 17 | 6.708,67 | 1.140,50 |
| Choque séptico | 59 | 6.903,21 | 4.072,90 |
| ³Custo médio por caso | | | 5.616,20 |

¹Custo médio estimado corresponde aos custos do tratamento aplicado a diretriz terapêutica.

² Custo médio ponderado corresponde aos custo médio estimado multiplicado pelo % de ocorrência.

³Custo médio por caso calculado por média ponderada pela ocorrência dos casos de sepse (24%), sepse grave (17%) e choque séptico (59%).

5.2 Estudo de Custo-efetividade da vacinação pneumocócica 10 valente

Carga da doença

A Tabela 31 fornece a projeção anual dos resultados de saúde com e sem a vacinação contra o *S. pneumoniae*. Sem a vacinação, anualmente, a doença pneumocócica resultaria em 6,424 casos de doenças pneumocócicas distribuídos em 5,467 eventos de pneumonia pneumocócica, 780 casos de meningite pneumocócica, 177 casos de sepse pneumocócica. A carga epidemiológica da doença, em termos de perda de Daly por 1.000 crianças foi de 27,312. Os anos de vida perdido devido morte prematura (YLL) foi a força motriz para a estimativa DALY. Comparado a não imunização, a vacinação com a VPC-10 valente, com taxa de cobertura de 81,60%, resultaria em 2,482 casos de doenças pneumocócicas e 309 mortes por ano. O maior número de casos evitados seria de meningite pneumocócica e em termos de DALY reduzido a 10,552.

Tabela 31 – Projeção anual da carga da doença pneumocócica em crianças menores de 1 ano quanto status de vacinação, acumulada em uma coorte de nascimento ao longo de 5 anos.

| Tipo de evento | Total de eventos sem a vacinação | Total de eventos com a vacinação |
|---|----------------------------------|----------------------------------|
| Total de casos devido <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 6,424 | 2,482 |
| Pneumonia | 5,467 | 2,113 |
| Meningite | 780 | 301 |
| Sepse | 177 | 68 |
| Total de mortes devido <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 801 | 309 |
| Pneumonia | 219 | 84 |
| Meningite | 520 | 201 |
| Sepse | 62 | 24 |
| Vidas salvas | | 491 |
| % de vidas salvas | | 0.017 |
| Anos de vida perdido devido morte prematura-YLL | 26,912 | 10,398 |
| Anos de vida perdido devido a incapacidades - YLD | 400 | 155 |
| Total de anos de vida ajustados pela incapacidade física (DALY) | 27,312 | 10,552 |
| DALY evitado | | 16,759 |

Custos

Na perspectiva do sistema de saúde público brasileiro, sem a estratégia de vacinação, com o tratamento das doenças pneumocócicas incorreria um custo anual de R\$ 4.613,132. Maioria destes custos atribuídos ao tratamento hospitalar da meningite pneumocócica (Tabela 32). No geral, com a vacinação ocorreria uma redução importante nos gastos com o tratamento hospitalar e de sequelas pós-meningite.

Tabela 32 – Projeção anual da carga econômica da doença pneumocócica em menores de 1 ano quanto status de vacinação, acumulada em uma coorte de nascimento ao longo de 5 anos. Valores expressos em reais 2010.

| Tipo de Eventos | Sem vacinação (R\$) | Com Vacinação (R\$) | Economia com a vacinação (R\$) |
|---|---------------------|---------------------|--------------------------------|
| Custos total de tratamento da doença ¹ | 4.613,162 | 1.782,378 | 2.830,784 |
| Custos hospitalares ² | 4.206,585 | 1.625,290 | 2.581,296 |

| | | | |
|-----------------------------------|---------|-------------|---------|
| Custos ambulatoriais ³ | 158,445 | 61,218 | 97,227 |
| Custos das sequelas | 248,132 | 95,870 | 152,261 |
| Média anual dos custos da vacina | | 241.322,445 | |
| Custo por DALY evitado | | 14,230 | |
| Custo por vida salva | | 485,360 | |

¹ não inclui custos da dose da VPC e de administração.

² inclui casos de pneumonia, meningite e sepse pneumocócica e OMA por todas as causas.

³ inclui casos de pneumonia e OMA por todas as causas.

Análise de sensibilidade

Na análise de sensibilidade univariada foi testada a influência de diferentes parâmetros do modelo por vez, mantendo os demais parâmetros definidos no caso base constantes. Dentre os parâmetros variados, a partir das estimativas do limite inferior e limite superior, a taxa de desconto e a cobertura vacinal não implicaram em variações no custo por Daly evitado. As estimativas de incidência e letalidade por pneumonia e sepse pneumocócica, cobertura de sorotipos, eficácia da vacina e percentual de sequelas por perda auditiva pós-meningite flexionaram o custo por Daly evitado minimamente na conclusão do estudo, para mais ou para menos, comparado ao caso base (R\$ 14,230). Na Tabela 33 são apresentados todos os resultados das análises de sensibilidade e as razões de custo-efetividade adicionais: custo por Daly evitado e custo por vida salva e ainda o custo médio anual da doença evitada.

Tabela 33 - Resultados das análises de sensibilidade univariada dos parâmetros selecionados e razões de custo-efetividade.

| VARIÁVEL | CUSTO ANUAL DA DOENÇA EVITADA | CUSTO POR Daly EVITADO | CUSTO POR VIDA SALVA |
|-----------------------|-------------------------------|------------------------|----------------------|
| % cobertura vacinal | | | |
| Caso Base – 81,60 | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite superior 99,83 | 3,463,199 | 14,230 | 485,360 |
| % eficácia da Vacina | | | |
| Caso Base - 94 | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite inferior – 80 | 2,409,177 | 16,750 | 571,306 |
| Limite superior -99 | 2,981,357 | 13,503 | 460,556 |
| Taxa de desconto | | | |
| Caso Base – 5% | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite inferior - 3% | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite superior - 10% | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |

| | | | |
|--|-----------|--------|---------|
| % cobertura sorotipos | | | |
| Caso Base* - 80 | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite inferior – 66.6 | 2,356,627 | 17,127 | 548,174 |
| Incidência de pneumonia pneumocócica/100.000 | | | |
| Caso Base – 37.2 | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite inferior – 26.8 | 2,413,246 | 15,414 | 526,374 |
| Limite superior- 50.2 | 3,352,399 | 12,980 | 442,151 |
| Incidência de meningite pneumocócica/100.000 | | | |
| Caso Base – 5.3 | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite inferior - 1.9 | 2,324,105 | 24,572 | 833,381 |
| Limite superior - 11.6 | 3,769,400 | 7,975 | 272,933 |
| Incidência de sepse pneumocócica/100.000 | | | |
| Caso Base – 1.2 | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite inferior - 0.03 | 2,298,018 | 15,414 | 526,383 |
| Limite superior- 6.9 | 5,425,860 | 10,318 | 350,531 |
| % letalidade pneumonia pneumocócica | | | |
| Caso Base – 4% | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite inferior 0% | 2,830,783 | 19,470 | 667,723 |
| Limite superior 6% | 2,830,783 | 12,543 | 427,044 |
| % letalidade meningite pneumocócica | | | |
| Caso Base – 66.67 | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite inferior - 31 | 2,993,733 | 21,115 | 743,073 |
| Limite superior - 70 | 2,815,571 | 13,810 | 470,149 |
| % letalidade sepse pneumocócica | | | |
| Caso Base – 35.3 | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite inferior - 0% | 2,830,783 | 15,412 | 526,317 |
| % Perda auditiva pós-meningite | | | |
| Caso Base - 15.78 | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| Limite inferior – 11.2 | 2,812,757 | 14,240 | 485,397 |
| Limite superior - 35.7 | 2,909,183 | 14,189 | 485,200 |
| Custos do tratamento da perda auditiva (R\$) | | | |
| Caso Base – 6,992.75 | 2,830,784 | 14,230 | 485,360 |
| R\$ 1,376,00** | 2,780,898 | 14,233 | 485,462 |

*Mesma estimativa para o caso base e limite superior.

** Valor extraído do relatório da CONITEC referente a média anual dos custos do MS com implante coclear e aparelho auditivo monocal para o ano de 2010.

Os parâmetros com alguma inferência nos custos por Daly evitado, comparado ao do caso base, são apresentados no Diagrama de Tornado (Figura 6) para melhor

visualização do impacto desses no desfecho. A incidência de meningite pneumocócica de 1.9/100.000 e a letalidade de 31% foram os dados com maior incerteza.

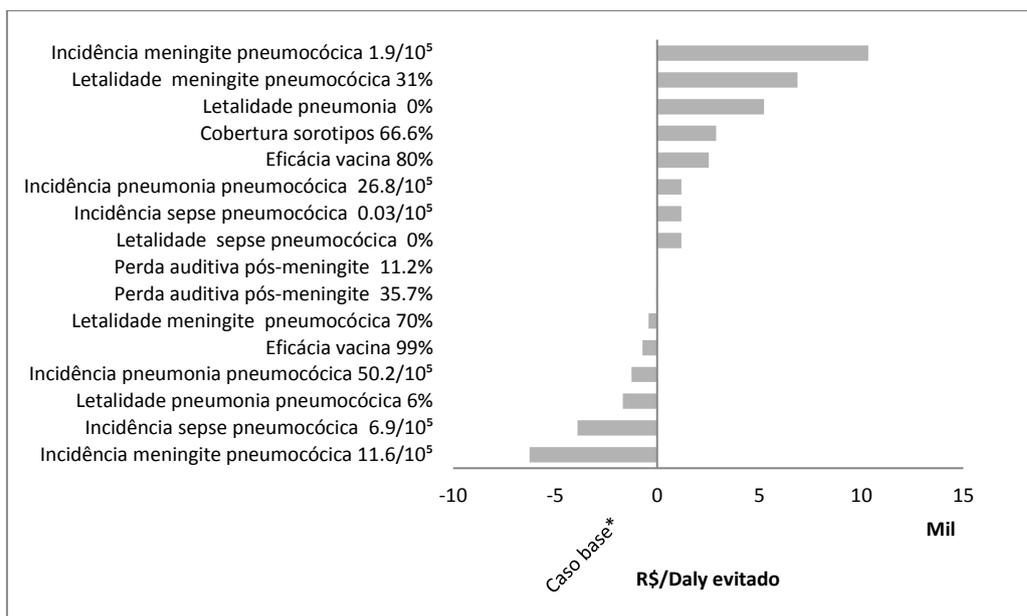


Figura 6 - Diagrama de tornado das variáveis com alguma influência sobre os custos por Daly evitado na análise de sensibilidade univariada.

*O zero corresponde ao caso base. Variando para + ou – de acordo com o valor de Daly evitado gerado na análise de sensibilidade

Etapa 2

5.2 Estudo Custos da pneumonia

Ver artigo 1.

Ver artigo 2.

Electronic supplementary material:
The online version of this article contains supplementary material.

Cost of management of severe pneumonia in young children: systematic analysis

Shanshan Zhang^{1,2}, Peter M. Sammon^{1,2}, Isobel King^{1,4}, Ana Lucia Andrade⁵, Cristiana M. Toscano⁶, Sheila N Araujo^{7,8}, Arusha Sinha⁹, Shabir A. Madhi^{10,11}, Gulam Khandaker^{10,11}, Jiehui Kevin Yin^{10,11}, Robert Booy^{10,11}, Tamvir M Huda^{10,11}, Qazi S Rahman¹², Shams El Arifeen¹³, Angela Gentile¹⁴, Norberto Giglio¹⁵, Mejoah U. Bhuiyan¹⁶, Katharine Sturm-Ramirez^{17,18}, Bradford D. Gessner¹⁹, Mardiaty Nadjib²⁰, Phyllis J. Carosone-Link²¹, Eric AF Simoes^{22,23}, Jason A Child²⁴, Imran Ahmed²⁵, Zulfiqar A Bhutta²⁶, Sajid B Soofi²⁷, Rumana J Khan²⁸, Harry Campbell¹, Harish Nair^{1,29}

¹ Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, University of Edinburgh, Edinburgh, UK

² Department of Preventive Dentistry, Peking University, School and Hospital of Stomatology, Beijing, PR China

³ Victoria Hospital, Kirkcaldy, Fife, UK

⁴ NHS Grampian, UK

⁵ Department of Community Health, Federal University of Goiás, Brazil

⁶ State University of Maranhão, Brazil

⁷ New Jersey Medical School, Rutgers, The State University of New Jersey, Newark, New Jersey USA

⁸ Medical Research Council, Respiratory and Meningeal Pathogens Research Unit, Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

⁹ Department of Science and Technology/National Research Foundation, Vaccine Preventable Diseases, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa

¹⁰ National Centre for Immunisation Research and Surveillance, The Children's Hospital at Westmead, NSW, Australia

¹¹ Sydney School of Public Health, Faculty of Medicine, The University of Sydney, NSW, Australia

¹² Centre for Child and Adolescent Health, icddr, Dhaka, Bangladesh

¹³ School of Public Health, Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Australia

¹⁴ Epidemiology Department, Ricardo Gutiérrez Children Hospital, University of Buenos Aires, Argentina

¹⁵ Centre for Communicable Diseases, icddr, Dhaka, Bangladesh

¹⁶ Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

¹⁷ Agence de Médecine Préventive, Paris, France

¹⁸ Faculty of Public Health, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia

¹⁹ Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, University of Colorado Denver School of Medicine, Denver, CO, USA

²⁰ Center for Global Health and Department of Epidemiology, Colorado School of Public Health, Aurora, CO, USA

²¹ Pharmacy Department, Children's Hospital Colorado, Aurora, CO, USA

²² Center of Excellence in Women and Child Health, the Aga Khan University, Karachi, Pakistan

²³ Department of Paediatrics & Child Health, The Aga Khan University, Karachi, Pakistan

²⁴ James P Grant School of Public Health, BRAC University, Dhaka, Bangladesh

²⁵ Public Health Foundation of India, New Delhi, India

Correspondence to:

Dr Harish Nair
Centre for Global Health Research
Usher Institute of Population Health Sciences and Health Informatics
University of Edinburgh Medical School
Edinburgh EH8 9AG
United Kingdom
harish.nair@ed.ac.uk

Background Childhood pneumonia is a major cause of childhood illness and the second leading cause of child death globally. Understanding the costs associated with the management of childhood pneumonia is essential for resource allocation and priority setting for child health.

Methods We conducted a systematic review to identify studies reporting data on the cost of management of pneumonia in children younger than 5 years old. We collected unpublished cost data on non-severe, severe and very severe pneumonia through collaboration with an international working group. We extracted data on cost per episode, duration of hospital stay and unit cost of interventions for the management of pneumonia. The mean (95% confidence interval, CI) and median (interquartile range, IQR) treatment costs were estimated and reported where appropriate.

Results We identified 24 published studies eligible for inclusion and supplemented these with data from 10 unpublished studies. The 34 studies included in the cost analysis contained data on more than 95 000 children with pneumonia from both low- and middle-income countries (LMIC) and high-income countries (HIC) covering all 6 WHO regions. The total cost (per episode) for management of severe pneumonia was US\$ 4.3 (95% CI 1.5–8.7), US\$ 51.7 (95% CI 17.4–91.0) and US\$ 242.7 (95% CI 153.6–341.4)–550.4 (95% CI 268.9–886.3) in community, out-patient facilities and different levels of hospital in-patient settings in LMIC. Direct medical cost for severe pneumonia in hospital inpatient settings was estimated to be 26.6%–115.8% of patients' monthly household income in LMIC. The mean direct non-medical cost and indirect cost for severe pneumonia management accounted for 0.5–31% of weekly household income. The mean length of stay (LOS) in hospital for children with severe pneumonia was 5.8 (IQR 5.3–6.4) and 7.7 (IQR 5.5–9.9) days in LMIC and HIC respectively for these children.

Conclusion This is the most comprehensive review to date of cost data from studies on the management of childhood pneumonia and these data should be helpful for health services planning and priority setting by national programmes and international agencies.

Pneumonia is one of the leading causes of morbidity and mortality in children under-five globally, and accounted for about 935 000 (15%) deaths in 2013 and 120 million new episodes of illness in this age group in 2010 [1,2]. Appropriate management of childhood pneumonia can reduce pneumonia-specific mortality by 32–72% [3–5] and thus accelerate the progress toward achievement of the Millennium Development Goal 4 (MDG4). Childhood pneumonia places a large economic burden on families and the health care system, especially in resource-constrained low- and middle-income countries (LMIC). Severe ALRI is a substantial burden on health services worldwide and a major cause of hospital referral and admission in young children [6]. Although several studies in high-income as well as low- and middle-income countries have reported the costs associated with an episode of pneumonia (at the individual patient level), there are no published systematic reviews summarizing the evidence from different health systems and settings globally. Bahia et al reviewed pneumococcal disease costs and productivity loss in Latin America and the Caribbean showed variation in unit costs of pneumococcal pneumonia at outpatient and inpatient levels [7]. We aimed to conduct a systematic review of published data on the costs associated with management of pneumonia episodes in children younger than 5 years and to identify unpublished data sets from pneumonia research groups globally. Cost estimates based on these data should be useful to develop models for estimating cost of management of pneumonia in community as well as hospital-based settings.

METHODS

Review of published studies

We aimed to identify all published studies reporting empirical cost data on the treatment of episodes of pneumonia in children aged below 5 years during a 15-year period (1998–2013). We included studies in children younger than 5 years with pneumonia managed as in-patients or out-patients (using standard treatment per local standard) in secondary and tertiary hospitals, first level facility or in community settings. Data on the cost of a single episode of severe pneumonia from the societal and health care perspectives were collected as the primary study outcome. We developed a review protocol at the beginning of this study and followed the same throughout the process.

We undertook a systematic literature review with three reviewers (PS, IK, SZ), and hand searched reference list of all included articles. We searched four databases (with online search tools) to offer maximum coverage of the relevant literature: Medline, EMBASE, The Centre for Review and Dissemination Library (incorporating the DARE, NHS EED, and NHS HTA databases); and The Cochrane Library (via

the Wiley Online Library) for the period 1 January 1998 to October 31 2013. (for search strategy, see Appendix S1 in Online Supplementary Document).

Three review authors (SZ, PS, IK) independently selected potentially relevant studies based on their title and abstract. Any disagreements in study selection or data extraction were resolved after discussion with SZ and HC. The eligible studies were retrieved electronically for full-text review. We included studies that investigated all-cause pneumonia in a non-selective population sample, reported empirical cost data for pneumonia treatment (using any intervention including, but not limited to, antibiotics), and included only children younger than 5 years or reported data separately for this age group. We excluded review articles, vaccine cost-effectiveness trials, and studies considering specially selected cohorts with severe co-morbidity (Appendix S2 in Online Supplementary Document). We developed and piloted a comprehensive data extraction template. We collected data on cost per episode, cost and unit cost of medication and services, duration of hospital stay and direct medical and non-medical costs. Direct medical cost included costs related to medication, diagnostic tests, medical staff time and hospital stay. Direct non-medical costs included those relating to food, transportation and accommodation charges. Any additional data on indirect costs such as care-givers' time and earning loss were also recorded, where available. Additionally, we extracted data on study characteristics including country, treatment setting, study type and sample size. We recorded the cost study perspective only if explicitly stated in the text of the article to avoid subjective influence. For those papers that did not explicitly state the perspective used, we noted “–” for “un-stated”.

We classified countries into high income and low-and-middle income categories based on the classification adopted by the World Bank and according to 2012 Gross National Income (GNI) per capita, calculated using the World Bank Atlas method. The groups are low-income per capita US\$ 1035 or less; lower middle-income US\$ 1036–US\$ 4085; upper middle income US\$ 4086–US\$ 12 615; and high income US \$12 616 or more [8].

Quality assessment

We assessed the quality of the included studies using a 13 point scale based on a modified Drummond checklist [9] for economic evaluation focusing on the methodological robustness and detail of reporting (Appendix S3 in Online Supplementary Document). Studies were considered high quality if more than 10 points were addressed, medium quality studies covered 7–9 points and low quality studies addressed less than 6 points. Studies with all quality levels were included in the final analysis.

Unpublished data collection

We collected unpublished data from 10 collaborating sites that were part of a Severe ALRI Working Group (SAWG) [6]. The study population included children under 5 years of age with a clinical diagnosis of pneumonia. We defined pneumonia using the World Health Organization's (WHO) Integrated Management of Childhood Illness (IMCI) definition by three different severity categories: non-severe, severe and very severe pneumonia based on WHO pocket book for hospital care for children 2005 [10]. We included all interventions for pneumonia management as detailed in the WHO pocket-book (for community/and facility-based management) where data were available.

We designed a costing spreadsheet with detailed descriptions of case definitions and methods and used this for data collection. Actual cost of medications, supplies, personnel and average laboratory costs were collected. Methods used to gather primary cost data in these studies were recorded in the spreadsheet. Resource utilization data from patient records were also documented, where available, including length of stay in hospital, the quantity of drugs and supplies utilized by each patient, and the use of diagnostic tests and procedures. We also attempted to collect data on out-of-pocket spending (by patients) on transport and food where possible. Indirect cost of caregivers' time and daily pay rate were also recorded. Primary data collection was conducted using the provided standardized templates and guidelines at individual study site. (Appendix S4 in Online Supplementary Document).

We used a bottom-up approach to calculate cost per episode for each level of the intervention (community, first level health facility and hospital). Costs were calculated and presented separately based on severity and service delivery channels: very severe pneumonia at hospital level (defined as pneumonia with central cyanosis, inability to breastfeed or drink, or vomiting everything, convulsions, lethargy or unconsciousness and severe respiratory distress diagnosed by doctor or physicians using WHO IMCI (2005) case definition or pneumonia cases requires critical care); severe pneumonia at hospital level (defined as pneumonia with chest indrawing using WHO IMCI definition or pneumo-

nia need for hospital admission based on physician's assessment); severe pneumonia at community level (based on assessment by a trained health worker at home/first level facility using WHO IMCI (2005) case definition); and non-severe pneumonia at outpatient level (defined as fast breathing for age in children aged 2 to 59 months). The costing model included direct medical cost, direct non-medical cost and indirect costs. We calculated the cost per episode based on the estimates of the unit cost per contact (eg, unit cost of an antibiotic per day) at each management level multiplied by the resource utilization proportions (eg, 80% of children took amoxicillin for 5 days), plus indirect costs. For the mean total cost of treatment per episode we summed the cost of drugs, diagnostic investigations and hospital stay, as well as transportation and opportunity cost for caregivers' time. The formula is given in Figure 1.

We reported all cost data in 2013 US\$ equivalent prices. We first converted all costs to US\$ and then adjusted for inflation to 2013 values. Conversions were made using the Penn World Tables 8.0 (<http://www.ggd.cnet/pwt/>) and an online inflation-calculating tool (<http://usinflation.org/cpi-inflation-calculator/>) on 20th October 2013.

Statistical analysis

We have stratified the cost results by country income category: high-income countries (HIC) and low- and middle-income countries (LMIC). As an important input in the costing analysis for in-patient management, length of stay (LOS) in hospital was extracted for severe hospitalized cases. Cost per episode, cost by component (direct medical, direct non-medical and indirect costs), and percentage of total cost per episode in each component were summarized. Cost per episode was synthesized by severity of diseases in each strata. The mean with 95% CI of the treatment costs and the median with interquartile range (IQR) of LOS were estimated and reported where appropriate. The 95% CIs were calculated based on 5000 bootstrap samples. Mean and median values were compared using appropriate statistical tests.

Direct medical cost in studies reported from household perspective were compared with monthly household income in respective countries to evaluate the burden on

$$\begin{array}{l}
 \text{The mean cost} \\
 \text{per episode} \\
 = \\
 \text{Unit cost of} \\
 \text{drugs/other} \\
 \text{treatment} \\
 \text{per dose} \\
 \times \\
 \text{Dose} \\
 \text{needed} \\
 \text{per day} \\
 \times \\
 \text{No. of days} \\
 \text{of drug} \\
 \text{use/ other} \\
 \text{treatment} \\
 \text{per episode} \\
 \times \\
 \text{Resource} \\
 \text{utilisation} \\
 \text{proportions} \\
 + \\
 \text{Cost for} \\
 \text{hospital} \\
 \text{stay per} \\
 \text{day} \\
 + \\
 \text{Length of} \\
 \text{stay in} \\
 \text{hospital} \\
 \times \\
 \text{Transport} \\
 \text{-ation} \\
 + \\
 \text{Care} \\
 \text{-givers} \\
 \times \\
 \text{Daily} \\
 \text{pay} \\
 \text{rate}
 \end{array}$$

Figure 1. Formula for the mean total cost of treatment per episode.

families. Monthly household incomes were derived from Gallup World Poll using annual median household income divided by 12 months [11]. These income results were based on Gallup data gathered between 2006 and 2012 in 131 populations. In two countries which annual household income data was missing, we used GNI per capita from World Bank database times the mean number of people per household instead. The percentages of direct non-medical costs and indirect cost per episode of weekly household income were also assessed to show the economic impact of pneumonia management for families when direct medical cost was not considered.

We conducted all data analyses using SPSS v.19 (IBM, New York City, NY, USA) noting that included studies showed marked heterogeneity of population, methodology, treatment procedure reporting categories and perspectives.

RESULTS

Search results

We identified 789 studies through database searching, of which 60 articles were eligible for full text review on the basis of title and abstract assessment (Figure 2). Subsequently, only 24 papers were identified to be eligible for data extrac-

tion and analysis. The key reasons for exclusions included: no data for children below 5 years or no cost data on pneumonia management were reported. For unpublished studies, we contacted 16 sites, 10 of which had data that met our eligibility criteria and contributed to the analysis. The unpublished cost data were for the period January 2001 to August 2012. Six of these sites provided cost data using a template and guidelines designed for this project while the remainder provided unpublished data in their own formats.

Characteristics of published and unpublished data

We identified 24 studies from the literature review and collected additional 10 data sets of unpublished studies totaling 34 studies from 21 countries across the 6 WHO regions (Table 1). Over 60% of the studies (21 out of 34) were conducted in the South East Asia and Africa Regions. The included studies reported data from a variety of treatment settings: community, out-patient and in-patient care settings in primary, secondary and tertiary hospitals, and at city, district, provincial and national levels. Twenty-seven of the 34 studies were stand-alone primary cost analysis and/or cost-of-illness studies. The remaining 7 studies were designed to collect cost data alongside clinical trials or epidemiological studies.

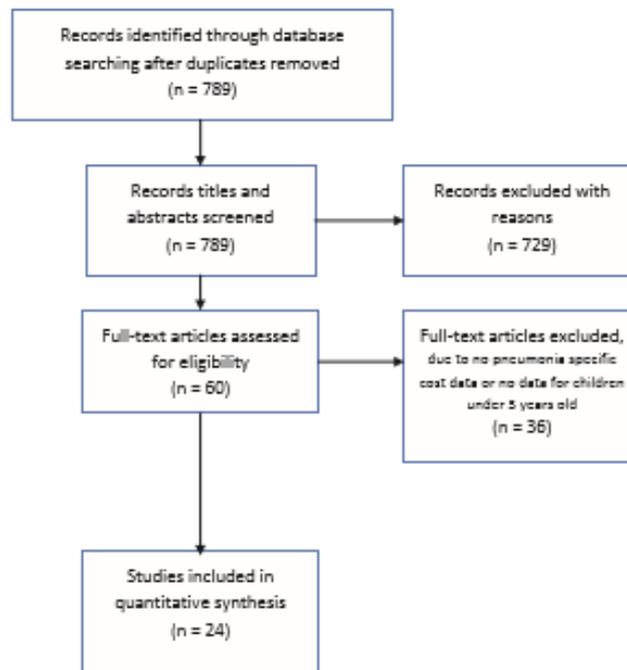


Figure 2. PRISMA flow diagram for severe pneumonia cost systematic review.

Table 1. Characteristics of all studies included*

| WHO region | Country, publication year | Study population | Healthcare setting | Severity of pneumonia studied | Study design | Source of case definition | Postscript | Sample size | Mean (SD) / median (IQR) of patients (nights) | Data source |
|---|-----------------------------|---|--------------------|-------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|-----------------------|-------------|---|------------------|
| High-income countries (number of studies = 8) | | | | | | | | | | |
| EUR | Northern Ireland, 1999 [32] | Antrim (urban) | M2 | S | CRS | PD | N/A | 43 | \$9.60 (16.8) | M |
| | Spain, 2013 [17] | Barcelona (urban) | M3 | S, VS | Cost analysis† | Culture-proved pneumonia | Healthcare | 101 | \$9.60 | M |
| | Germany, 2003 [16] | National | O, M1 | S, VS | Cost-of-illness | PD | Societal | 402 | N/A | N, IQ |
| AMR | Chile, Uruguay, 2007 [12] | National | O, M1 | S, NS | Cost analysis† | PD, ICD-10 | Healthcare | 366 | N/A | M, IQ |
| | United States, 2012* | Denver, Colorado (urban) | M3 | S, VS, NS | Cost-of-illness | PD by WHO IMCI definition | Societal | 940 | 0-39 | M, P |
| WPR | Australia, 2008 [15] | National | O, M1-3 | S | Cost analysis† | ICD-10 | Healthcare | 1348 | N/A | N |
| | Australia, 2008 [14] | Melbourne, Victoria (urban) | O, M1 | S | Cohort study/ cost-of-illness | Health professionals diagnosis | Societal | 328 | N/A | N, M, IQ, Pilot |
| | Australia, 2011* | Sydney (urban) | M3 | S, VS | Cost-of-illness | PD by WHO IMCI definition | Societal | N/A | N/A | P, Market prices |
| Low and middle income countries (number of studies = 27) | | | | | | | | | | |
| SEAR | Bangladesh, 2010 [26] | Dhaka (urban) | M3 | S | Cost-of-illness | PD | Family | 90 | 3.00 | IQ |
| | Bangladesh, 2003* | Dhaka (urban) | M3 | S, VS | Cost-of-illness | PD by WHO IMCI definition | Household | 114 | 70.92 | IQ |
| | Bangladesh, 2010 [24] | Mirpur, Dhaka (urban) | O, M2 | S | RCT/CEA | PD by WHO IMCI definition | Societal | 360 | 8.00 | - |
| | Bangladesh, 2010* | Karatala, Bogra, Comilla, Kishoreganj (urban) | M3 | S, NS | Cost-of-illness | PD by WHO IMCI definition | Societal | 233 | N/A | IQ |
| | Bangladesh, 2012* | Mohakhali, Dhaka (urban) | M3 | S, VS, NS | Cost-of-illness | PD by WHO IMCI definition | Societal | 340 | N/A | M |
| | India, 2009 [30] | Vellore (rural) | M1, M2 | S | Cost-of-illness | PD by WHO IMCI definition | Healthcare/ Household | 36 | 8.8 | M, IQ |
| | India, 2002 [29] | Berhampur, Orissa (urban and rural) | M3 | S | Epidemiological study | PD | Societal | 32 | N/A | M, IQ |
| | Indonesia, 2001* | Lombok (rural) | M3 | S | Cost-of-illness | PD by WHO IMCI definition | Societal | N/A | N/A | M |
| | Pakistan, 2005 [25] | Peshawar city (urban) | M3 | S | RCT/CEA | PD by WHO IMCI definition | - | 126 | N/A | - |
| | Pakistan, 2006 [20] | Ghizer district (rural) | O, M1, M2 | S, NS | Cost analysis† | PD | Societal | 302 | N/A | IQ |
| Pakistan, 2008 [19] | Ghizer district (rural) | O, M1, M2 | S, VS, NS | Cost analysis† | PD by WHO IMCI definition | Healthcare | 141 | N/A | IQ | |
| Pakistan, 2010* | Matiari (rural) | C | S | Cost-of-illness | PD by WHO IMCI definition | Healthcare | N/A | N/A | Surveillance | |
| Pakistan, 2012 [23] | Maripur district (rural) | C, M1, M2 | S | Cost analysis† | WHO definition by health worker | Household | 428 | N/A | M, IQ | |
| Viet Nam, 2010 [18] | Nha Trang city (urban) | M2 | S, VS, NS | Cost-of-illness | PD by WHO IMCI definition | Healthcare | 788 | 12.67 | N, M | |
| Viet Nam, 2001 [28] | Ba Vi district (rural) | C, O, M1 | S | Cost analysis† | WHO definition, self-reported | Household | 94 | N/A | IQ | |

Table 1. Continued

| WHO region | Country, publication year | Study population | Healthcare setting | Severity of pneumonia studied | Study design | Source of case definition | Perspective | Sample size | Mean (SD) / median age of patients (months) | Data source |
|------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------------|------------------|--|----------------------|-------------|---|-------------|
| AFR | Guinea, 1998 [21] | National | O, M1 | S, NS | CEA | PD | – | 73630 | N/A | M, E |
| | South Africa, 2011 [33] | Proctoria (urban) | M3 | S, VS | Cost analysis* | WHO definition | – | 3014 | N/A | M |
| | South Africa, 2012 [22] | National | M3 | S, VS, NS | RCT | PD | Societal/health care | 740 | N/A | M, IQ |
| | South Africa, 2001* (urban) | Soweto | M3 | S, VS | Cost-of-illness | PD by WHO IMCI definition | Societal | 309 | 14.00 | M, IQ |
| | Kenya, 2009 [32] | National | M3, M2, M1 | S | Cost analysis* | PD | Societal | 203 | 12.00 | M, IQ |
| AMR | Zambia, 2009 [31] | Kanyama Township (urban) | O, M2 | S | Cost analysis* | PD | Healthcare | 9146 | N/A | N, M, F, W |
| | Colombia, 2013 [27] | National | M1, M2, M3 | S, VS, NS | Cost-of-illness† | WHO definition, radiographically diagnosed | Healthcare | 1340 | N/A | I |
| | Brazil, 2011* (urban) | Goiania | M3 | S, VS | Cost-of-illness† | PD by WHO IMCI definition | Societal | 79 | 0–36 | M, N |
| | Argentina, 2012* (urban) | Buenos Aires | M3 | S, VS | Cost-of-illness† | PD by WHO IMCI definition | Societal | N/A | N/A | N |
| WPR | Brazil, 2007 [12] | National | O, M1 | S, NS | Cost analysis* | PD, ICD-10 | Healthcare | 366 | N/A | M, IQ |
| | Fig, 2012 [34] | Viet Leun (urban and rural) | O | S | Cost analysis* | PD by WHO IMCI definition | Societal/household | 390 | N/A | N, M, IQ |
| EMR | Jordan, 2010 [35] | Amman | M1 | S | Cohort study | PD | – | 728 | 4.30 | N/A |

*Severity of pneumonia: NS – non severe, S – severe, VS – very severe. Data sources: M – hospital records, N – national data, IQ – interviews and questionnaires, I – insurance database, F – pharmacy database, W – WHO database. Treatment settings: M3 – tertiary hospital in-patient, M2 – secondary hospital in-patient, M1 – primary hospital inpatient, O – out-patient care, C – community ambulatory care, PD – physician's diagnosis, CEA – cost effectiveness analysis, RCT – randomized clinical trial, QES – quasi-experimental study, N/A – not available, PD – physician's diagnosis, IMCI – Integrated Management of Childhood Illness, WHO – World Health Organization, SD – standard deviation.

EUR – Europe Region, AMR – the Americas Region, WPR – Western Pacific Region, SEAR – South East Asia, AFR – The Africa Region, EMR – Eastern Mediterranean Region.

*Unpublished data.

†The analysis of the comparative costs of alternative treatments or health care programmes.

‡The cost analysis of treatment of a disease.

The included studies reported cost data on a total of 97 062 children treated at facility or community levels, with a median sample size of 378 (IQR 117–741) across all studies. The age of the participants was reported in 12 studies and the median age was 12.3 months (IQR 8.20–33.20). The perspective of costing was explicitly stated in 30 of 34 studies. Of these, the most common perspectives were societal (16 out of 33, 1 study did not specify perspective), health care (11 out of 33) and household (5 out of 33). In most studies, the sources of pneumonia case definition were physician's diagnosis according to WHO IMCI definition (29 out of 34), culture-proved pneumonia was used for case definition in 1 study; self-reported condition according to WHO IMCI definition was adopted in one study; and two studies used health workers' diagnosis. A number of different sources were used for gathering cost data, the most common being through hospital records and costing

interviews/questionnaires. Interviews and questionnaires were commonly used in studies with a household perspective to collect data on indirect costs. Other sources included a national database of costs, insurance databases, surveillance data and pharmaceutical databases. The WHO CHOICE database, expert opinion and data from pilot studies were also used to collect data on the unit cost of pneumonia treatment.

The average quality score of 24 published studies was 8.21 out of 13 on scale based on modified Drummond checklist (range 3–12) (Appendix S5 in Online Supplementary Document). The majority of the studies failed to consider discounting and did not perform sensitivity analyses. There were 6 studies considered high quality, 14 studies were medium quality, and 4 low quality studies. All studies were included into the final analysis.

Cost of management per episode of pneumonia

Cost results stratified by income category are presented in Table 2, Table 3 and Figure 3. In HICs, the mean cost of treatment for an episode of severe pneumonia at the hospital out-patient level was US\$ 251.1 in Germany [16]. An Australian study [14] reported similar cost of US\$ 254.0 for community management of severe pneumonia. Average costs of facility based case management for young children admitted in primary/sary and tertiary hospitals were US\$ 2803.5 (95% CI IQR 2000.6–3683.3), and US\$ 7037.2 (95% CI 4028.6–11 311.0) respectively, which was 11–28 fold higher than in those managed as out-patients. The total cost per episode for the management of non-severe pneumonia at out-patient level was also reported for three countries: US\$55.8 in Uruguay [12], US\$ 272.7 in Chile [12] and US\$ 334.6 in the United States [36]. The cost for very severe pneumonia managed in general pediatric wards followed by intensive care unit (ICU) care was reported to be US\$9151.3 in a tertiary hospital in Spain [17] and US\$ 120576.3 in the United States, which is nearly 2–17 fold of the cost for severe pneumonia management in hospital

settings in HICs. The majority of studies from HIC took only direct medical costs into consideration. Only two studies included direct non-medical costs and indirect costs [16]. The mean proportion of the total cost for direct medical, direct non-medical and indirect costs were 41.5%, 10.5% and 38.5% respectively.

In LMICs, the cost of case management for severe pneumonia was reported across all treatment settings. The community management cost was only reported in studies conducted in South-East Asia region, with a mean cost of US\$ 4.3 (95% CI 1.5–8.7) per episode. Out-patient care mean costs were US\$ 51.7 (95% CI 17.4–91.0) per case. Costs for in-patient care varied by regions, level of hospitals (primary/sary/tertiary), and levels of care offered at a facility: the mean cost for primary/sary hospital care was 242.7 (95% CI 153.6–341.4) and for tertiary/teaching hospital was 550.4 (95% CI 268.0–886.3). Two groups—severe pneumonia by WHO IMCI definition and hospitalized pneumonia by physician diagnosis—showed similar costs in all levels of care. The in-patient care costs were 4–11 fold greater than that for out-patient care in the LMICs strata, which in turn was significantly higher than that for community management.

Table 2. Cost per episode for childhood pneumonia management in high-income countries

| Severity | WHO region | Country, publication year | Perspective | Sample size | Cost per episode (2013 US\$) | | | | Cost component, % of total cost per episode | | | |
|---|------------|------------------------------|-------------|-------------|--|--|--------------------|----------------|---|--------------------|----------|--|
| | | | | | Tertiary/teaching hospital in-patient care | Secondary/primary hospital in-patient care | Out-patient care | Community care | Direct medical | Direct non-medical | Indirect | |
| Non-severe pneumonia | AMR | US, 2012* | Societal | 940 | | | 334.6 | | | | | |
| | | Chile, 2007 [12] | Healthcare | 366 | | | 272.7 | | | | | |
| | | Uruguay, 2007 [12] | Healthcare | 366 | | | 55.8 | | | | | |
| Non-severe pneumonia mean cost (95% CI) | | | | | | | 221.0 (33.8–334.6) | | | | | |
| Severe pneumonia by WHO IMCI Definition | AMR | Chile, 2007 [12] | Healthcare | 366 | | 4316.7 | | | 100 | | | |
| | | Uruguay, 2007 [12] | Healthcare | 366 | | 1421.6 | | | 100 | | | |
| Hospitalized pneumonia | WFR | US, 2012* | Societal | 940 | 15 029.2 | | | | | | | |
| | | EUR North Ireland, 1999 [13] | NA | 45 | 5733.8, 2716.8 | | | | 100 | | | |
| | | WFR Australia, 2011* | Societal | NA | 6 259.1 | | | | 93.1 | 6.9 | | |
| Hospitalized pneumonia | WFR | Australia, 2008 [14] | Societal | 228 | | 2813.1 | | 254.9 | 100 | | | |
| | | Australia, 2008 [15] | Healthcare | 1348 | | 2307.8 | | | 100 | | | |
| | | EUR Germany, 2002 [16] | Societal | 402 | | 3128.6 | 251.1 | | 41.5 | 19.5 | 38.5 | |
| | | Spain, 2013 [17] | Healthcare | 101 | | 2447.3 | | | 100 | | | |
| Severe pneumonia mean cost (95% CI) | | | | | 7037.2 (4028.6–11 311.0) | 2803.3 (2000.6–3683.3) | 251.1 | 254.9 | | | | |
| Very severe pneumonia by IMCI | AMR | US, 2012* | Societal | 940 | 120 376.2 | | | | | | | |
| Very severe pneumonia require critical care | AMR | Spain, 2013 [17] | Healthcare | 101 | 9151.3 | | | | | | | |
| Very severe pneumonia mean cost (95% CI) | | | | | 64 863.8 (9151.3–120 376.3) | | | | | | | |

NA – Information not available, EUR – Europe Region, AMR – The Americas Region, WFR – Western Pacific Region, CI – confidence interval, IMCI – Integrated Management of Childhood illness

*Unpublished data.

Table 3. Cost per episode for childhood pneumonia management in low- and middle-income countries

| Severity | WHO region | Country, publication year | Provider | Sample size | Cost per episode (2013 US\$) | | | | Cost component, % of total cost per episode | | | |
|--|-------------------------|---------------------------|----------------------|-----------------|--|--|------------------|----------------|---|--------------------|----------|----|
| | | | | | Tertiary/teaching hospital in-patient care | Secondary/primary hospital in-patient care | Out-patient care | Community care | Direct medical | Direct non-medical | Indirect | |
| Non-severe pneumonia | SEAR | Viet Nam, 2010 [18] | Healthcare | 788 | | | 28.6 | | | | | |
| | | Pakistan, 2008 [19] | Healthcare | 141 | | | 29.4 | | | | | |
| | | Pakistan, 2006 [20] | Societal | 302 | | | 94.1–17.8 | | | | | |
| | AFR | Bangladesh, 2012* | Societal | 340 | | | 3.7 | | | | | |
| | | Guinea, 1998 [21] | NA | 73630 | | | 3.2 | | | | | |
| | | South Africa, 2012 [22] | Societal/health care | 743 | | | 263.1 | | | | | |
| AMR | Brazil, 2007 [12] | Healthcare | 366 | | | 93.0 | | | | | | |
| Non-severe pneumonia mean cost (95% CI) | | | | | 66.9 (21.7–129.7) | | | | | | | |
| Severe pneumonia by WHO IMCI Definition | SEAR | Pakistan, 2010* | Healthcare | NA | | | | 8.7 | 100 | | | |
| | | Pakistan, 2012 [23] | Household | 423 | | | 7.9 | 1.3 | 89.1 | 1.3 | 9.6 | |
| | | Bangladesh, 2012* | Societal | 340 | | | 3.7 | | | | | |
| | AFR | Bangladesh, 2010 [24] | Societal | 360 | 193.6 | | 124.0 | | | Y | Y | |
| | | Viet Nam, 2010 [18] | Healthcare | 788 | | 39.3 | | | | Y | Y | Y |
| | | Pakistan, 2008 [19] | Healthcare | 141 | | 186.0 | | | | 64.1 | 32.9 | |
| | AMR | Pakistan, 2008 [25] | NA | 126 | 20.3 | | | | | 100 | | |
| | | Bangladesh, 2005* | Household | 114 | 80.6* | 62.6* | | | | 70.9* | 29.1* | |
| | | Bangladesh, 2010 [26] | Household | 90 | 124.2 | | | | | 67.6 | 32.4 | |
| | AMR | Indonesia, 2001* | Societal | NA | 133.2 | | | | | 73 | 23 | |
| | | Guinea, 1998 [21] | NA | 73630 | | 110.6 | | | | 69 | 30 | |
| | | South Africa, 2001* | Societal | 309 | 480.9§ | 110.0 | | | | | | |
| | AMR | Brazil, 2007 [12] | Healthcare | 366 | | 461.0 | | | | 100 | | |
| | | Brazil, 2011* | Societal | 79 | 1474.1†,‡ | 394.3# | | | | 94† | 1† | 3† |
| | | Colombia, 2013* | Healthcare | 1343 | | 317.6 | | | | 100 | | |
| AMR | Argentina, 2012 [27] | Societal | NA | 1648.0 | | | | | 100 | | | |
| | SEAR | Viet Nam, 2001 [28] | Household | 94 | | | | 2.7 | 36–88 | Y | | |
| | | Pakistan, 2006 [20] | Societal | 302 | | 310.8 | 127.6 | | | 43.3 | 33 | |
| India, 2009 [29] | | Healthcare/household | 36 | 143.7 | 44.7 | | | | 43.7 | 3.3 | 47.4 | |
| AFR | India, 2002 [30] | Societal | 32 | 23.9 | | | | | 100 | | | |
| | Zambia, 2009 [31] | Healthcare | 9146 | | 249.7 | 33.7 | | | 100 | | | |
| | Kenya, 2009 [32] | Societal | 303 | 236.8 | 162.1, 89.3 | | | | 86 | 14 | Y | |
| WPR | South Africa, 2011 [33] | Societal | 309 | 491.4†, 1333.2† | | | | | 100 | | | |
| | South Africa, 2012 [22] | Societal/health care | 743 | 1223.1 | | | | | 98 | 2 | 0.2 | |
| | Fiji, 2012 [34] | Societal/household | 390 | | | 23.7, 13.6 | | | 61.9 | 33.2 | 4.9 | |
| AMR | Colombia, 2013 [27] | Healthcare | 1343 | | 304.4 | 76.2 | | | | | | |
| EMR | Jordan, 2010 [35] | NA | 728 | | 363.4 | | | | 100 | | | |
| Severe pneumonia mean cost (95% CI) | | | | | 339.4 (268.9–886.3) | 242.7 (133.6–341.4) | 31.7 (17.4–91.0) | 4.3 (1.3–8.7) | | | | |
| Very severe pneumonia by IMCI | SEAR | Bangladesh, 2012* | Societal | 340 | | | 13.7 | | | | | |
| | | Viet Nam, 2010 [18] | Healthcare | 788 | | 61.2 | | | | | | |
| | | Pakistan, 2008 [19] | Healthcare | 141 | | 81.3 | | | | | | |
| AFR | South Africa, 2011 [33] | NA | 3014 | 849.0† | 14793.4† | | | | | | | |
| | | South Africa, 2012 [22] | Societal/health care | 743 | 6696.2 | | | | | | | |
| | AMR | Colombia [27] | Healthcare | 1343 | 3643.4 | | | | | | | |
| Very severe pneumonia mean cost (95% CI) | | | | | 6496.0 (2246.2–12007.4) | 71.3 (61.3–81.3) | 13.7 (13.7–13.7) | | | | | |

NA – information not available, Y – authors considered the cost component, but the proportion was unknown, EUR – Europe Region, AMR – The Americas Region, WPR – Western Pacific Region, SEAR – South East Asia, AFR – The Africa Region, EMR – Eastern Mediterranean Region

*Unpublished data.

†Public health care.

‡Private health care.

§Pediatric ward.

#Supplementary health system.



Figure 3. Range of cost per episode for pneumonia management (2013 US\$).

The costs for management of non-severe pneumonia managed at outpatient level were US\$ 66.0 (95% CI 21.7–120.7), which was slightly higher than for severe cases at outpatient level. This is because the hospital short stay for non-severe pneumonia in South Africa [22] was relatively high at US\$ 263.1 per episode. The mean cost for very severe cases was US\$ 6496.0 (2246.2–12 007.4), which is nearly 10-fold of severe case management cost.

There were 6 studies reporting cost from household perspective, mainly from LMICs in South East Asia Region. Direct medical cost for severe pneumonia in hospital inpatient settings were 26.6%–115.8% of the monthly household income, thus demonstrating that severe pneumonia management in hospital placed a significant financial burden on families. On the other hand, outpatient and community management of severe pneumonia accounted for

only 0.4%–4.1% of family's monthly income indicating decreased burden in these settings. (Table 4).

Of the papers reporting cost component of severe pneumonia management, direct medical cost was reported across all studies and accounted for 45%–100% of the total cost. The mean direct non-medical cost and indirect cost were US\$ 22.0 (11.8–32.7) and US\$ 27.0 (4.0–54.3) respectively, which account for 0.5%–31.0% of weekly household income (Table 5).

Length of stay in hospital

The in-patient cost was determined primarily by the length of stay (LOS) and the average cost per bed day. In this review, we extracted length of stay for severe pneumonia for future costing analysis reference (Tables 6–8).

Table 4. Direct medical cost for severe pneumonia management in low and middle income countries reported from household perspective

| Country, publication year | Direct medical cost (2013 US\$; % of direct medical cost to monthly household income) | | | | Monthly household income (2013 US\$)* |
|---------------------------|---|--|-------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| | Tertiary/teaching hospital in-patient care | Secondary/primary hospital in-patient care | Out-patient care | Community ambulatory care | |
| Bangladesh, 2010 [26] | 124.2 (32.9%) | – | – | – | 234.9 |
| Bangladesh, 2003† | 80.6 (34.3%) | 62.6 (26.6%) | – | – | 234.9 |
| India, 2009 [30] | 303.8 (113.8%) | 133.1 (64.7%) | – | – | 264.0 |
| Pakistan, 2012 [23] | – | – | 7.9 (2.3%) | 1.3 (0.4%) | 338.3 |
| Viet Nam, 2001 [28] | – | – | – | 2.7 (0.7%) | 398.6 |
| Fiji, 2012 [34] | – | – | 23.7 (4.1%)/13.6 (2.3%) | – | 632.3† |

*Monthly household income (2013\$) were derived from Gallup World Poll annual median household income, equals annual median household income divided by 12. These results were based on Gallup data gathered between 2006 and 2012 in 151 population. Source: <http://www.gallup.com/poll/166211/worldwide-median-household-income-000.aspx>.

†Numbers used GNI per capita based on purchasing power parity (PPP) due to lack of monthly household income data. Source: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GNFCAS.FRCD?locations>.

‡Public health care.

§Supplementary health system.

Table 5. Direct non-medical cost and indirect cost per episode for severe pneumonia management in low and middle income countries

| Country, publication year | Direct non-medical cost* | | | Indirect cost† | % of non-medical cost to monthly household income | Monthly household income (2013\$) |
|---------------------------|--------------------------|-----------------|----------------|-----------------|---|-----------------------------------|
| | Total | Transportation | Food | | | |
| Bangladesh, 2010 [24] | 32.4 | | | | 13.8% | 234.9 |
| India, 2002 [29] | 5.3 | 3.3 | | 47.3 | 2.0% | 264.0 |
| Pakistan, 2008 [19] | 33.9 | 12.2 | 23.7 | | 10.6% | 338.3 |
| Pakistan, 2006 [20] | 33.0 | | | | 16.3% | 338.3 |
| Pakistan, 2012 [23] | 3.3 | 2.3 | 1.0 | 9.6 | 1.0% | 338.3 |
| Kenya, 2009 [32] | 14.0 | | | | 9.0% | 155.8 |
| Guinea, 1998 [21] | 30.0 | | | | 31.0% | 96.7* |
| South Africa, 2012 [22] | 2.0 | 1.4 | | 0.2 | 0.2% | 434.8 |
| Fiji, 2012 [34] | 33.2 | 33.2 | | 4.9 | 3.3% | 632.3* |
| Brazil, 2011* | 9.7 | 8.41 | 1.31 | 73.1 | 1.6% | 626.8 |
| Mean (95% CI) | 22.0 (11.8–32.7) | 10.3 (3.2–22.3) | 8.7 (1.0–23.7) | 27.0 (4.0–34.3) | | |
| Median (IQR) | 22.0 (4.6–33.9) | 6.9 (2.1–11.3) | 1.3 (-) | 9.6 (2.2–60.3) | | |

CI – confidence interval, IQR – interquartile range

*Direct medical costs include medications and consultation, non-medical cost includes transportation, food and accommodation.

†Indirect cost refers to parental loss of earnings in the period of illness. Monthly household income (2013\$) was derived from Gallup World Poll annual median household income, equals annual median household income divided by 12. These results were based on Gallup data gathered between 2006 and 2012 in 131 populations. Source: <http://www.gallup.com/poll/166211/worldwide-median-household-income-000.aspx>.

*Numbers used GNI per capita based on purchasing power parity (PPP) due to lack of monthly household income data. PPP GNI is gross national income (GNI) converted to international dollars using purchasing power parity rates. An international dollar has the same purchasing power over GNI as a US dollar has in the United States. GNI is the sum of value added by all resident producers plus any product taxes (less subsidies) not included in the valuation of output plus net receipts of primary income (compensation of employees and property income) from abroad. Source: <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GNPPCAFFCD/countries>.

Table 6. Length of stay of very severe pneumonia and severe pneumonia in hospital in high income countries

| Country and year | Setting | LOS (SD) days | Sample size |
|-------------------------------|----------------------|------------------|-------------|
| Very severe pneumonia: | | | |
| Germany, 2002 [16] | ICU | 7.4 (6.1) | 2039 |
| Spain, 2013 [17] | ICU | 18.0 | 99 |
| USA, 2012* | ICU | 18.3 (43.1) | 1116 |
| Australia, 2011* | ICU | 11.0 | - |
| Median (IQR) | | 14.2 (10.1–18.1) | |
| Severe pneumonia: | | | |
| Ireland, 1999 [13] | Control group | 8.3 (7.7–9.0) | 44 |
| | New treatment group | 4.0 (3.3–4.6) | 43 |
| Germany, 2002 [16] | Hospitalized cases | 7.4 (6.1) | 2039 |
| Australia, 2008 [14] | Without impact diary | 8.8 | 202 |
| | With impact diary | 13.3 | 323 |
| Australia, 2011* | Non-ICU | 6.0 | - |
| Spain, 2013 [17] | Non-ICU | 10.3 | 99 |
| USA, 2012* | Non-ICU | 2.7 (2.3) | 940 |
| Median (IQR) | | 7.9 (3.3–9.2) | |

IQR – interquartile range, ICU – intensive care unit

*Unpublished data.

The mean LOS for severe pneumonia reported in individual studies ranged from 4–13.5 days, with a mean LOS 7.7 (95% CI 5.5–9.9) days and median 7.9 (IQR 5.5–9.2) days in HIC, and mean LOS 5.8 (95% CI IQR 5.3–6.4) days and median 6.4 (IQR 4.1–7.1) days in LMIC. For very severe pneumonia management in intensive care unit (ICU), LOS ranged from 7.4 to 18.3 days. The mean and median LOS were 13.7 (95% CI IQR 9.2–18.2) and 14.5 (IQR 10.1–

18.1) days in HIC, and 9.5 (95%CI, 7.4–11.8) and 9.2 (IQR 6.1–12.6) days in LMIC.

Unit cost of case management

Unit cost of treatment and resource uptake should be routinely reported in cost studies. However, only 13 of the 34 included studies reported these data. Since treatment protocols (use of antibiotics, diagnostic tests, procedures and levels and intensity of care) varied between studies, this contributed to variations in costs across studies. For example, the average cost of chest radiograph in LMIC was US\$ 8.4 (95% CI 4.3–27.0), which was significantly lower than US\$ 185.5 (95% CI 66.3–357.7) in high income countries (Table 9). We attempted to abstract unit cost data but were unable to include it in the presented direct medical costs because of paucity of information.

DISCUSSION

This is the first attempt to conduct a systematic review of all published and available unpublished cost data on the management of childhood pneumonia. Costs per episodes in HICs were 5–13-fold higher in all delivery channels than those in LMICs. The review demonstrates that the magnitude of cost per episode increases markedly as the level of treatment delivery rises. Community management for severe pneumonia was less than 10% that of the cost of out-patient management among all levels of management in LMICs. Thus, there are strong economic reasons for considering community case management as a central strategy

Table 7. Length of stay of severe pneumonia in hospital in low and middle income countries

| Country, year | Diagnosis | Length of stay (LOS) in days† | Sample size |
|-------------------------|--|-------------------------------|-------------|
| Viet Nam, 2010 [18] | Probable pneumonia | 7.2 (5.0) | 40 |
| | Radiograph confirmed | 6.7 (5.8) | 426 |
| | Probable severe pneumonia | 6.2 (5.5) | 59 |
| | Radiograph confirmed severe pneumonia | 6.4 (5.7) | 193 |
| Bangladesh, 2010 [24] | Hospital care | 6.0 (5.0–7.0) | 180 |
| Bangladesh, 2005* | Public health care | 7.1 | 73 |
| | Private health care | 6.4 | 41 |
| Bangladesh, 2010* | Hospital stay | 7.0 (5.0)+ | 93 |
| Pakistan, 2003 [25] | Antibiotic use duration | Approx. 8 | 124 |
| Kenya, 2009 [31] | National hospitals | 8.2 | 49 |
| | District hospitals | 6.7 | 30 |
| | District hospitals | 4.8 | 29 |
| | District hospitals | 4.2 | 17 |
| | Provincial hospitals | 6.6 | 31 |
| | Mission Hospitals | 7.8 | 30 |
| | Mission Hospitals | 3.4 | 19 |
| Zambia, 2009 [31] | Tertiary health center | 4.0 | 121 |
| Pakistan, 2008 [19] | Time spent at facility for severe pneumonia | 3.3 | 63 |
| Pakistan, 2006 [20] | Secondary hospital | 3.0 | 302 |
| Jordan, 2010 [35] | In-patient days | 4.0–3.0 | 718 |
| India, 2009 [30] | Secondary hospital | 3.3 (2.9–4.1) | 31 |
| | Tertiary hospital | 3.7 (3.0–4.4) | 23 |
| India, 2002 [29] | Tertiary hospital | 6.3 (2.2) | 32 |
| Brazil, 2011* | Public health system | 3.9 (2.2) | 59 |
| | Supplementary health system | 3.3 (4.7) | 20 |
| Colombia, 2013 [27] | Primary | 2.0 (1.0–3.0) | 247 |
| | Secondary hospital | 4.0 (1.0–3.0) | 1208 |
| | Tertiary hospital | 6.0 (3.0–9.0) | 47 |
| South Africa, 2011 [33] | Public sector ward | 8.7 | 86 |
| | Fee for service sector | 3.6 | 7786 |
| South Africa, 2012 [22] | Paediatric ward | 8.1 (7.4–8.8) | 213 |
| Indonesia, 2001* | Non-ICU | 6.7 | – |
| Argentina, 2012* | Severe pneumonia | 7.3 (8.2) | 42 |
| | Unilateral focal pneumonia without complications | 7.4 (6.0) | 1994 |
| | Multifocal pneumonia without complications | 8.0 (6.5) | 323 |
| Median (IQR) | | 6.4 (4.1–7.1) | |

ICU – intensive care unit

*Unpublished data.

+Combined MIV+ and MIV–. MIV+ had longer stay in ward (9.3 vs 7.0 d)

†Length of stay (LOS) reported as mean, mean (standard deviation) or median (interquartile range). When stratified LOS available, then stratified LOS was reported, not average length of stay of all pneumonia.

for pneumonia case management in low income countries; this merits further evaluation which should include consideration of medical outcomes. The mean lengths of stay in hospital for severe pneumonia were 1.8–4.6 days less in LMIC compared to HIC, and at a mean of 5.8 and median of 6.4 days, were close to the WHO recommendation of 5 days in-patient treatment [10].

We demonstrated that the cost (per episode) for the management of severe pneumonia varied greatly by unit cost of intervention, disease severity and treatment procedures in different settings. The review also demonstrated that major factors governing the total cost per episode were length of stay in the hospital, countries income level and the pres-

ence or absence of community case management for pneumonia. Many other studies have also found GDP per capita to be the main driver of costs [37]. These findings demonstrate that choosing the appropriate value for these inputs will have a significant influence on the total cost. Existing studies calculated pneumonia management costs in many countries assuming the same treatment procedure and unit cost of medicine. However, the cost data we collected demonstrate that this method may have limitations; the uncertainty in the traditional estimates can be measured using the cost data reported in this review.

Our results showed that direct medical costs for childhood pneumonia management, especially inpatients, represent a

Table 8. Length of stay of very severe and non-severe pneumonia in hospital in low and middle-income countries

| Country, year | Disease | Length of stay (SD) days | Sample size |
|------------------------------|--|--------------------------|-------------|
| Very severe pneumonia | | | |
| Viet Nam, 2010 [18] | Very severe pneumonia | 6.4(2.7) | 26 |
| | Confirmed very severe pneumonia | 3.8 (3.0) | 44 |
| Colombia, 2013 [27] | ICU | 13.0 (6.0–14.0) | 43 |
| South Africa, 2011 [33] | ICU | 9.4 | 46 |
| | ICU | 10.3 | 93 |
| South Africa, 2012 [22] | ICU | 14.4(10.3–18.2) | 7 |
| Pakistan, 2008 [19] | Time spent at facility for very severe pneumonia | 3.9 | 30 |
| Argentina, 2012* | Very severe pneumonia | 8.9 | – |
| | Unilateral focal pneumonia without complications | 17.2 | – |
| | Multifocal pneumonia without complications | 11.3 | – |
| Brazil, 2011* | Public health system | 6.9 | – |
| | Supplementary health system | 6 | – |
| Median (IQR) | | 9.2 (6.1–12.6) | |
| Non severe pneumonia | | | |
| Pakistan, 2008 [19] | Time spent at facility pneumonia | 0.3 | 41 |
| South Africa, 2012 [22] | Short stay | 1.4 (1.3–1.6) | 338 |
| Median (IQR) | | 0.9 (0.3–1.4) | |

ICU – intensive care unit, IQR – interquartile range

*Unpublished data.

Table 9. Chest Radiography cost per episode

| Country, year | Cost per episode (US\$, 2013) |
|--|-------------------------------|
| High income countries | |
| Australia, 2011* | 129.8 |
| Chile, 2007 [12] | 133.1 |
| Uruguay, 2007 [12] | 43.4 |
| United States, 2012* | 433.7 |
| Mean (SD) | 183.3 (66.3–307.7) |
| Median (IQR) | 132.3 (108.2–209.8) |
| Low and middle income countries | |
| Argentina, 2012* | 26.7 |
| Brazil, 2011* | 10.7 |
| | 6.0 |
| Brazil, 2007 [12] | 13.68 |
| Bangladesh, 2010* | 2.3 |
| India, 2009 [30] | 3.4 |
| Pakistan, 2008 [19] | 3.2 |
| Indonesia, 2001* | 4.6 |
| Kenya, 2009 [32] | 2.3 |
| South Africa, 2001* | 29.7 |
| South Africa, 2011 [33] | 29.7 |
| | 137.2 |
| South Africa, 2012 [22] | 27.7 |
| Mean (SD) | 23.3 (9.8–47.3) |
| Median (IQR) | 8.4 (4.3–27.0) |

*Unpublished data.

significant proportion of the average monthly household income for families in LMICs. This is often compounded by further direct non-medical cost and indirect cost ie, loss of earnings when caring for the sick child. In countries where these families were uninsured, health payments for pneumonia management were a heavy burden on household and can have a significant impact on the family, particularly when the payments for care were out-of-pocket in most LMIC countries. Alamgir et al investigated the im-

port that this strain had on families and how they source the funds: many borrow or take high-interest loans [26]. Furthermore, Ayieko et al found that 10% of the patients in district hospitals and up to 25% of children in tertiary hospitals wait in hospital beds after medical discharge while families source the fees. The latter translates to an additional cost of US\$17.46 to the public provider and US\$ 5.32 to the family [32], resulting in a drain on both the resources of the family and the health care provider, as well as denying a bed to another sick child. It is therefore important that national strategies for pneumonia management in LMIC are not only cost-effective for the national program but also give attention to the burden of costs on families so that these are maintained at a level that is affordable.

The data in this review comprise "actual" cost data measured in cost studies conducted in many LMIC and HIC. We believe that these represent a fair first approximation of true costs in these countries. It is noteworthy that the resulting cost estimates are higher than those currently contained in the WHO-CHOICE estimates [36]. Three factors could have contributed to this variation. First, we identified longer facility and hospital stays compared to standard treatment protocols recommended by the WHO [30]. Moreover, most existing cost studies were conducted at tertiary level hospitals where out-patient and in-patient treatments carry a much higher cost compared to the community or first level facility. Third, the wide variety of antibiotics (including variations in dosage, route of administration and duration) across the sites, as well as the heterogeneity in the costing methodology and the cost components in existing studies may have led to higher estimates.

This review has several limitations. First, the primary goal of the systematic review was to obtain data on cost of management (per episode) of severe pneumonia. However, the lack of any standard management protocols (which varied widely across the included studies) and the general lack of service uptake data, may have contributed to the substantial uncertainty around the estimates. Second, we did not include costs of diagnostic investigations in the cost modeling in some study sites, because country-specific unit prices and utilization data were not available. Therefore, the true economic burden resulting from the management of childhood pneumonia could be considerably higher. Third, costs were highly dependent on level of care offered at facility and LOS could be skewed to longer period if high level of care (such as intensive care unit (ICU) care) was offered to severe and very severe cases. In this review, severe cases were all managed at non-ICU hospital settings, and very severe cases were managed at both non-ICU and ICU care in hospital settings. We were able to report LOS separately for non-ICU and ICU care but this stratification was not possible for total cost per episode. A further limitation was that the definition of ICU and ICU care may vary by country. Fourthly, we limited the search to English articles only, which may exclude some cost reported in other languages, however only 13 studies out of 789 articles in other languages were found. We tried to compliment this with unpublished data from non-English speaking countries. Lastly, there was a wide range in per capita income and health care system and payment schemes within LMIC category and the existing cost data may only reflect the situation when and where the data were collected and may not be representative of the whole country or the current situation. Furthermore, there were not sufficient studies to address all possible cost scenarios to facilitate international and public/private comparisons.

Our results demonstrate that further research on the economic burden due to the management of childhood pneumonia is needed, with clear reporting of data on unit cost of intervention, dosage of various drugs and information on health care utilization, such as length of stay in hospital. We recommend that standard reporting of unit cost of intervention with direct medical and non-medical costs and indirect costs, standard treatment protocols and health resource utilization in conjunction with the total cost per episode in any cost-of-illness studies would facilitate economic estimates of national scale-up and international comparisons. Further studies on the cost-effectiveness of standardized IMCI protocol against other treatment protocols could be expected to find a cost-saving management strategy for high burden countries.

Identifying the most cost-effective interventions for pneumonia management is essential for achieving the goal of further reducing child mortality. Our study demonstrated that early treatment in the community costs less (per event) than late treatment in the hospital. This finding suggests that the public health community should explore ways for community outreach for early diagnosis and treatment before severe pneumonia sets in. The results from this systematic review provide important missing information on the cost of pneumonia treatment in children across many countries. These data and the cost estimates should provide important information useful to program managers and policy makers at national and regional levels, international agencies, and donor organisations to aid resource allocation, program planning and priority setting. The estimates presented in this review could enable a more detailed economic evaluation of the revised WHO pneumonia management guidelines [30], and help identify the most cost-effective preventive and treatment interventions for reducing the burden of childhood pneumonia.



Acknowledgments: The authors thank the Maternal Neonatal Child and Adolescent Health (MNCAN) division of the WHO for funding the study and China Scholarship Council for the fellowship to SZ.

Funding: Shanshan Zhang is supported by WHO Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health division and China Scholarship Council. Harish Nair and Harry Campbell received funding support from WHO Maternal, Newborn, Child and Adolescent Health division and Bill and Melinda Gates Foundation (OPP 1096225).

Authorship declaration: HN and HC conceived the study. SZ and HN designed the study. PMS, IK, SZ, CMT, SNA, AS, JKY, TMH, NG, MUB, BDG, PJCL, JAC, IA and RK performed the experiments. SZ analysed the data. SZ, HN and HC wrote the paper. AA, CMT, AS, SAM, GK, RB, SEA, QSR, AG, KSR, BDG, MN, PJCL, EAFS, ZAB and SBS critically reviewed the manuscript. All authors have read, and confirm that they meet, ICMJE criteria for authorship.

Competing interests: HC is an editor-in-chief of the *Journal of Global Health*. To ensure that any possible conflict of interest relevant to the journal has been addressed, this article was reviewed according to best practice guidelines of international editorial organizations. All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author). The authors have declared that no competing interests.

- 1 Rudan I, O'Brien KL, Nair H, Liu L, Theodoratos E, Qazi S, et al. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health*. 2013;3:010401. Medline:23826505
- 2 Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000–13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 2015;385:430–40. Medline:25280870
- 3 Sazawal S, Black RE, Pneumonia Case Management Trials G. Effect of pneumonia case management on mortality in neonates, infants, and preschool children: a meta-analysis of community-based trials. *Lancet Infect Dis*. 2003;3:547–56. Medline:12954560 doi:10.1016/S1473-3099(03)00737-0
- 4 Eshita ZA, Das JK, Walker N, Rizvi A, Campbell H, Rudan I, et al. Interventions to address deaths from childhood pneumonia and diarrhoea equitably: what works and at what cost? *Lancet*. 2013;381:1417–29. Medline:23582723 doi:10.1016/S0140-6736(13)60648-0
- 5 Rakha MA, Abdelmonem A-NM, Farhoud S, Fische S, Cousens S, Daclmans B, et al. Does implementation of the IMCI strategy have an impact on child mortality? A retrospective analysis of routine data from Egypt. *BMJ Open*. 2013;3:e001852. Medline:23955663 doi:10.1136/bmjopen-2012-001852
- 6 Nair H, Simões EA, Rudan I, Gessner BD, Aziz Baumgartner E, Zhang JSF et al. Global and regional burden of hospital admissions for severe acute lower respiratory infections in young children in 2010: a systematic analysis. *Lancet*. 2013;381:1380–90. Medline:23969797 doi:10.1016/S0140-6736(12)61901-1
- 7 Bahia L, Tezcano CM, Takemoto MLS, Araujo DV. Systematic review of pneumococcal disease costs and productivity loss studies in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2013;31S:C33–44. Medline:23777689 doi:10.1016/j.vaccine.2013.05.030
- 8 World Bank. Country and lending groups 2014. Available: http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups#high_income. Accessed: 22 October 2014.
- 9 Drummond M, Souphra M, Torrance G, O'Brien E, Stoddart G. Critical assessment of economic evaluation. 3rd edition. Oxford: Oxford University Press; 2005.
- 10 WHO. Hospital care for children: World Health Organization; 2005.
- 11 Gallup. Worldwide median household income 2013. Available: <http://www.gallup.com/poll/166211/worldwide-median-household-income-000.aspx>. Accessed: 13 February 2015.
- 12 Conatista D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;22:168–78. Medline:18078589 doi:10.1590/S1020-49892007000900007
- 13 Al-Eidan FA, McElroy JC, Scott M, Kearney M, Troughton K, Jenkins J. Sequential antimicrobial therapy: treatment of severe lower respiratory tract infections in children. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44:709–15. Medline:10552092 doi:10.1093/jac/44.5.709
- 14 Lambert SB, Allen KM, Carter RC, Nolan TM. The cost of community-managed viral respiratory illnesses in a cohort of healthy preschool-aged children. *Respir Res*. 2008;9:11. Medline:18215329 doi:10.1186/1465-9921-9-11
- 15 Newall AT, Souffern FA. Influenza-related disease: the cost to the Australian healthcare system. *Vaccine*. 2008;26:6818–23. Medline:18940222 doi:10.1016/j.vaccine.2008.09.086
- 16 Ehlikon B, Therat G, Lippert B, Rohwedder A, Petersen G, Schumacher M, et al. Economic impact of community-acquired and nosocomial lower respiratory tract infections in young children in Germany. *Eur J Pediatr*. 2005;164:607–15. Medline:15963766 doi:10.1007/s00431-005-1705-0
- 17 Brotons F, Galibert G, Launus C, Sicuri E, Pallares R, Munoz-Almagro C. Cost of hospitalizing children with invasive pneumococcal pneumonia. *Vaccine*. 2013;31:1117–22. Medline:23262168 doi:10.1016/j.vaccine.2012.12.025
- 18 Anh DD, Ricupariboon A, Le Huu Tho S, Kim BN, Kilgore P. Treatment costs of pneumonia, meningitis, sepsis, and other diseases among hospitalized children in Viet Nam. *J Health Popul Nutr*. 2010;28:436–42. Medline:20941894
- 19 Hussain H, Waters H, Khan AJ, Omer SB, Halasy NA. Economic analysis of childhood pneumonia in Northern Pakistan. *Health Policy Plan*. 2008;23:438–42. Medline:18755733 doi:10.1093/heapol/czn033
- 20 Hussain H, Waters H, Omer SB, Khan A, Baig IY, Mistry R, et al. The cost of treatment for child pneumonias and meningitis in the Northern Areas of Pakistan. *Int J Health Plann Manage*. 2006;21:229–38. Medline:17044548 doi:10.1002/hpm.847
- 21 Jha R, Bangoura O, Ranson K. The cost-effectiveness of forty health interventions in Guinea. *Health Policy Plan*. 1998;13:249–62. Medline:10187595 doi:10.1093/heapol/13.3.249
- 22 Sinha A, Kim S, Ginsberg G, Franklin H, Kohberger R, Stratton D, et al. Economic burden of acute lower respiratory tract infection in South African children. *Pediatr Int Child Health*. 2012;32:65–73. Medline:22595212 doi:10.1179/2044690512Y.0000000010
- 23 Sadruddin S, Shehzad S, Bari A, Khan A, Khan A, Qazi S. Household costs for treatment of severe pneumonia in Pakistan. *Am J Trop Med Hyg*. 2012;87:137–43. Medline:23136289 doi:10.4269/ajtmh.2012.12-0242
- 24 Ashraf H, Mahmud R, Alam NH, Jahan SA, Kernal SM, Haque F, et al. Randomized controlled trial of day care versus hospital care of severe pneumonia in Bangladesh. *Pediatrics*. 2010;126:e807–15. Medline:20855397 doi:10.1542/peds.2009-3631
- 25 Aurangzeb B, Hamood A. Comparative efficacy of amoxicillin, cefuroxime and clarithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003;13:704–7. Medline:15369557

- 26 Alamgir NI, Nahood A, Luby S. Coping strategies for financial burdens in families with childhood pneumonia in Bangladesh. *BMC Public Health*. 2010;10:622. Medline:20953627 doi:10.1186/1471-2458-10-622
- 27 Alvia-Guzman N, Orozco-Africano J, Fatemina-Caiocde A, Coronell-Rodríguez W, Alvia-Estrada L, Jarvis-Jálabo D, et al. Treatment costs of diarrhoeal disease and all-cause pneumonia among children under-5 years of age in Colombia. *Vaccine*. 2013;31:C58-62. Medline:23777692 doi:10.1016/j.vaccine.2013.05.035
- 28 Tean NV, Kho ND, Hojer B. Expenditure and payment sources for treating acute respiratory infections in rural Vietnam. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001;32:682-8. Medline:12041330
- 29 Sahu S, Satapathy D, Sahu T, Tripathy R, Das B, Pradhan S. A study of acute respiratory tract infection cases admitted to a tertiary level health centre. *Health and Population*. 2002;25:186-93.
- 30 Madan HO, Hanchij M, Das AR, Moosa PD, Rose W, Fuliyyal M, et al. Costing of severe pneumonia in hospitalized infants and children aged 2-36 months, at a secondary and tertiary level hospital of a not-for-profit organization. *Trop Med Int Health*. 2009;14:1313-22. Medline:19719464 doi:10.1111/j.1365-3113.2009.02374.x
- 31 Chola L, Robberstad B. Estimating average inpatient and outpatient costs and childhood pneumonia and diarrhoea treatment costs in an urban health centre in Zambia. *Cost Eff Resour Alloc*. 2009;7:16. Medline:19843066 doi:10.1186/1478-7547-7-16
- 32 Ayieko F, Akumu AO, Griffiths UK, English M. The economic burden of inpatient paediatric care in Kenya: household and provider costs for treatment of pneumonia, malaria and meningitis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2009;7:3. Medline:19161598 doi:10.1186/1478-7547-7-3
- 33 Kitchin OE, Wassela F, Masochela R, Becker F, Green RJ. Costs of admission for paediatric pneumonia in a setting of human immunodeficiency virus infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15:1702-7. Medline:22118183 doi:10.5588/ijtld.11.0167
- 34 Temple B, Griffiths UK, Mulholland EK, Ratu FT, Tikoduadua L, Russell FM. The cost of outpatient pneumonia in children <5 years of age in Fiji. *Trop Med Int Health*. 2012;17:197-203. Medline:2208519 doi:10.1111/j.1365-3113.2011.02897.x
- 35 Khuri-Bulos N, Williams JV, Shohabi AA, Fawzi S, Jundi EA, Abuhatirah O, et al. Burden of respiratory syncytial virus in hospitalized infants and young children in Amman, Jordan. *Scand J Infect Dis*. 2010;42:368-74. Medline:20100116 doi:10.3109/00365540903496544
- 36 Carosone-Link F, Simoes E, Child J. Cost of management of severe pneumonia in young children in Colorado. 2014. Unpublished data.
- 37 Adam T, Evans D, Murray C. Econometric estimation of country-specific hospital costs. *Cost Eff Resour Alloc*. 2003;1:3. Medline:12773218 doi:10.1186/1478-7547-1-3
- 38 Cost effectiveness and strategic planning (WHO-CHOICE).—Quantities and unit prices (cost inputs). Available: <http://www.who.int/choice/cost-effectiveness/inputs/en/>. Accessed: 22 October 2014.
- 39 WHO. Pocket book of hospital care for children. WHO 2013. Available: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81170/1/9789241548373_eng.pdf. Accessed: 22 October 2014.

7 ARTIGO 2

GS-3855_ORIGINAL

Custos hospitalares de pneumonia bacteriana grave em crianças: análise comparativa por diferentes métodos de custeio

Hospitalization costs of severe bacterial pneumonia in children: comparative analysis considering different costing methods

Short title: Hospitalization costs of severe bacterial pneumonia in children

Sheila Elke Araujo Nunes¹, Ruth Minamisava², Maria Aparecida da Silva Vieira³, Alexander Itria², Vicente Porfirio Pessoa Junior⁴, Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade², Cristiana Maria Toscano²

¹ Universidade Estadual do Maranhão, Imperatriz, MA, Brazil.

² Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brazil.

³ Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, GO, Brazil.

⁴ Hospital da Criança, Goiânia, GO, Brazil.

Corresponding author: Sheila Elke Araujo Nunes – Rua Santa Rita, 11 – Bacuri – Zip code: 65916105 – Imperatriz, MA, Brasil – Tel.: 993524-2690 – E-mail: nunesearaujo@uol.com.br

Submitted on: Oct 16, 2016 – Accepted on: 08/06/2017

Conflicts of interest:

DOI: *****

RESUMO

Objetivo: Estimar e comparar os custos hospitalares da pneumonia grave em crianças menores de 36 meses considerando as metodologias de custeio *micro-costing/bottom-up*, *micro-costing/top-down* e *gross-costing/top-down*, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). **Métodos:** Estudo de custo, com coleta de dados primários de uma amostra de 59 crianças com 28 dias a 35 meses de idade hospitalizadas por pneumonia bacteriana. Foram considerados custos diretos médicos e não médicos. Três metodologias de custeio foram utilizadas: microcusteio por revisão de prontuários, microcusteio considerando diretriz terapêutica e macrocusteio por ressarcimento do SUS. Os custos estimados pelas diferentes metodologias foram comparados utilizando o teste de Friedman. **Resultados:** Os custos hospitalares de crianças com pneumonia grave foram R\$780,70 (\$ Int.858,7) por revisão de prontuários, R\$641,90 (\$ Int.705) por diretriz terapêutica e R\$594,80 (\$ Int.658,4) por ressarcimento do SUS, respectivamente. A utilização de metodologias de microcusteio (revisão de prontuários e diretriz) resultou em estimativas de custos equivalentes ($p=0,405$), enquanto o custo estimado por ressarcimento foi significativamente menor do que aqueles estimados por diretriz ($p<0,001$) e por revisão de prontuário ($p=0,006$), sendo, assim, significativamente diferentes. **Conclusão:** Na perspectiva do SUS, existe diferença significativa nos custos estimados quando se utilizam diferentes metodologias, sendo a estimativa por ressarcimento a que resulta em valores menores. Considerando que não há diferença nos valores de custos estimados por diferentes metodologias de microcusteio, a metodologia de

custeio por diretriz, de mais fácil e rápida execução, é uma alternativa válida para estimativa de custos de hospitalização por pneumonias bacterianas em crianças.

Descritores: Pneumonia; Hospitalização; Criança; Custos e análise de custo; Gastos em saúde; Registros médicos; Sistema único de Saúde (SUS)

ABSTRACT

Objective: To determine and compare hospitalization costs of bacterial community-acquired pneumonia cases via different costing methods under the Brazilian Public Unified Health System perspective. **Methods:** Cost-of-illness study based on primary data collected from a sample of 59 children aged between 28 days and 35 months and hospitalized due to bacterial pneumonia. Direct medical and non-medical costs were considered and three costing methods employed: micro-costing based on medical record review, micro-costing based on therapeutic guidelines and gross-costing based on the Brazilian Public Unified Health System reimbursement rates. Costs estimates obtained via different methods were compared using the Friedman test. **Results:** Cost estimates of inpatient cases of severe pneumonia amounted to R\$ 780.70/Int\$ 858.7 (medical record review), R\$ 641.90/Int\$ 705 (therapeutic guidelines) and R\$ 594.80/Int\$ 658.4 (Brazilian Public Unified Health System reimbursement rates). Costs estimated via micro-costing (medical record review or therapeutic guidelines) did not differ significantly ($p=0.405$), while estimates based on reimbursement rates were significantly lower compared to estimates based on therapeutic guidelines ($p<0.001$) or record review ($p=0.006$). **Conclusion:** Brazilian Public Unified Health System costs estimated via different costing methods differ significantly, with gross-costing yielding lower cost estimates. Given costs estimated by

different micro-costing methods are similar and costing methods based on therapeutic guidelines are easier to apply and less expensive, this method may be a valuable alternative for estimation of hospitalization costs of bacterial community-acquired pneumonia in children.

Keywords: Pneumonia; Hospitalization; Child; Costs and cost analysis; Health expenditures; Medical records; Unified Health System

INTRODUCTION

Pneumonia is a significant cause of morbidity and mortality all over the world. In 2010, an estimated 120 million new episodes of the disease affected children aged under 5 years, with 935 thousand cases progressing to death worldwide.⁽¹⁾ In Latin America, 980 thousand to 1.5 million cases of pneumonia are estimated to occur in children aged under 5 years each year.⁽²⁻⁴⁾ Brazil is one of the countries with high incidence of pneumonia worldwide.⁽⁵⁾

Estimated costs of inpatient treatment of pneumonia in children aged less than 5 years in Latin America range from US\$ 804.46 to US\$ 1,076.89.^(2,6) Several costing methods with different levels of accuracy and quality may be applied to estimate disease costs, bottom-up micro-costing, top-down micro-costing and gross-costing being the most common.⁽⁷⁾

Pneumonia represents a high economic burden to society and the health care system.^(2,8) The Brazilian Public Unified Health System (SUS) covers about 75% of the population; therefore, estimating pediatric pneumonia costs under the SUS perspective is important. Given the variability of results across costing

methods, estimation of Brazilian costs of inpatient cases of severe pneumonia in children via different methods is of particular relevance.

OBJECTIVE

To determine and compare SUS hospital costs to treat bacterial community-acquired pneumonia cases estimated via different costing methods.

METHODS

Study design, location and period

An observational descriptive partial economic evaluation study under the SUS perspective. Costs of the disease were estimated using different methods. Costing studies were carried out in Goiânia (GO) between October and December 2011.

Study population and sample

The study population comprised children aged between 28 days and 35 months hospitalized due to community-acquired pneumonia (CAP), and enrolled in a prospective population-based pneumonia surveillance study conducted in 17 child hospitals in the city of Goiania.⁽⁸⁾ This costing study was based on a sample of children admitted to two of these hospitals, totaling up 111 clinical beds and 38 pediatric intensive care unit (PICU) beds, accounting to approximately 30% of children hospitalized due to CAP, in a prospective population-based design. Selected cases corresponded to children hospitalized due to suspected pneumonia (cough and/or dyspnea) with clinical or radiological confirmation and receiving antimicrobial therapy during the period of admission. Cases with a

discharge diagnosis of viral pneumonia, bronchiolitis, asthma or atypical pneumonia, as well as those involving patients admitted through health insurance plans were excluded.

Over the course of the study period, 1,520 children with suspected pneumonia were identified via the surveillance study, 330 of which met CAP definition criteria. Of these, 106 (32%) were admitted to the two hospitals included in this study, of which 11 (10%) were excluded due to missing records. Out of 95 children whose medical records were evaluated, 11 (12%) were excluded due to lack of antimicrobial therapy over the course of hospital stay, 5 (5%) due to diagnosis upon discharge of viral pneumonia, bronchiolitis, asthma or atypical pneumonia, and 31 (31%) due to admission costs paid by a health insurance plan. The final sample comprised 59 cases of children with pneumonia and admitted through the SUS, in that, 52 children considered severe cases and treated in inpatient units, and 7 graded as very severe and treated at PICU.

Cost components

In compliance with international recommendations,^(7,9,10) direct costs were considered, including medical and non-medical costs used in previous published studies on pneumonia costs.^(2,10-12) Medical costs included hospital services (admission to ward and/or PICU), professional services (medical fees), drugs, radiological examinations and laboratory tests, and respiratory physical therapy. Non-medical costs comprised daily companion charge rates. Data concerning healthcare resource utilization were analyzed from date of admission to date of discharge.

Costs were calculated in *reals* (R\$; December 2011) and converted to international dollars (Int\$) at the rate of R\$(*Real*) 1.00 = Int\$ 1.10; 2011 exchange rates).⁽¹³⁾ N.T. nao seria melhor especificar qual dia e mes em 2011[

Costing methods

Three costing methods were used in this study: (1) bottom-up micro-costing (cost estimation based on medical record review); (2) top-down micro-costing, (cost estimation based on therapeutic guidelines); and (3) top-down gross-costing (cost estimation based on SUS reimbursements rates to hospital service providers).

For costing purposes, inpatient ward and PICU length of stay were taken into account in cases of very severe pneumonia treated at both levels. Procedures not listed in SUS reimbursement tables and which therefore did not have a predefined reimbursement rate (e.g., suction, nebulization and oxygen supply) were not taken into account.

Costing based on medical record review

Data concerning healthcare resource utilization were extracted from medical records. Medical costs included hospital services, medical fees, drugs and procedures; non-medical costs corresponded to daily companion charge rates (SUS charge rate, R\$ 8.00).

Unitary prices of individual resources consumed were multiplied by the estimated amount of resources. Drug costs per child were calculated according to prescribed doses administered over the course of hospital stay. Drug prices were based on average prices listed in *Banco de Preços em Saúde* (BPS),⁽¹⁴⁾

Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)⁽¹⁵⁾ and *Revista ABC Farma.*⁽¹⁶⁾ Prices of similar drugs manufactured by different pharmaceutical industries vary; therefore, drug prices in this study were based on the formulary of one of the hospitals considered, and the 17% Goiás State tax (*Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviço, ICMS*) was calculated.

Costs of professional and hospital services, respiratory physical therapy, radiological examinations and laboratory tests were estimated based on *Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP)*,⁽¹⁷⁾ or “SUS table”.

Daily hospital bed rates and medical fees were estimated by dividing respective SUS reimbursement rates by patient average length of stay.

Costing based on therapeutic guidelines

Costs of health resources consumed per patient were estimated according to standard therapeutic guidelines given by the *Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia* and *Sociedade Brasileira de Pediatria* for treatment of children hospitalized due to CAP⁽¹⁸⁾ (chart 1).

Chart 1. Health resources considered for therapeutic-guideline-based costing of community-acquired pneumonia

| Components | Health resources |
|-------------------|---|
| Drugs* | Children <2 months: ampicillin (50 mg/kg/day) + gentamicin (7,5 mg/kg/day) and injectable dipyron |

| | |
|---------------------------|--|
| | Children ≥ 2 months: crystalline penicillin (50,000 IU/kg/day) and injectable dipyrene |
| | Very severe pneumonia: ceftriaxone (50 mg/kg/day) + oxacillin (50 mg/kg/day) and injectable dipyrene |
| Radiological examinations | 1 chest radiography |

*Drug treatment costs were estimated based on: (dose/kg x number of administrations/day x duration of treatment x price of one dose).

The length of stay at ward or PICU was the mean hospitalization days reported in selected records. As with medical record review based costing, daily hospital bed and medical fee costs were estimated by dividing respective SUS reimbursement rates by patient mean length of stay.

Drug prices listed by the national agencies BPS,⁽¹⁴⁾ CMED⁽¹⁵⁾ and *Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico* (ABC Farma) were used.⁽¹⁶⁾ The remaining components were priced according to SIGTAP.⁽¹⁷⁾ Respiratory physical therapy was not included in therapeutic guidelines. As mentioned, oxygen supply, although recommended for hypoxemic children, was not listed in SUS tables and was therefore not considered.

Costing based on reimbursement rates

Hospitalization rates practiced by SUS hospitals, or by private hospitals with contract with the SUS, are reimbursed via a package of professional and hospital services including meals, hospital room rates, hospital materials, drugs and

ancillary diagnostic tests. This package has a fixed value defined according to diagnosis of each admission (based on ICD code indicated as diagnosis upon discharge of each patient). Reimbursement rates correspond to R\$ 504.07/Int\$ 554.47 (hospitalization due to pneumonia) and R\$ 78.40/Int\$ 86.24 (medical fees per hospitalization). A standard value reflecting minimum length of stay for a given diagnosis is paid.⁽¹⁹⁾ This amount is paid whenever a minimum of 50% of expected length of stay is actually completed (4 days for pneumonias cases; procedure 0303140151 – SIGTAP/DATASUS). Additional R\$ 20.00 are paid for longer hospitalization time (from 9 days on).^(17,19)

Copies of authorizations for hospital admission (AIH, *Autorizações de Internação Hospitalar*) were obtained from the Hospital Information System (SIH, *Sistema de Informação Hospitalar*) of SUS Information Technology Department (DATASUS, *Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde*) via the Municipal Health Department of Goiania. SUS reimbursement rates per patient, including hospital services, daily companion charge rates, professional services and respiratory physical therapy were identified and analyzed for hospitalization cost estimation on a per patient basis.

Data analysis

A descriptive analysis of demographic and clinical profiles of pneumonia cases was performed. In each costing analysis, mean treatment costs and respective 95% confidence interval (95%CI) and standard deviation (SD) were calculated for severe and very severe pneumonia. Given the low numbers of very severe cases, only severe inpatient cases treated at wards were considered in comparative analysis of costs estimates. The Friedman test was used to

investigate cost differences in the methods, via one-to-one comparisons, at a significance level of 0.05. Data were entered into Excel spreadsheets and statistical analyses were performed using the Statistical Package Social Sciences (SPSS) software version 23.

This study was approved by the Ethics Committee of *Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás*, Research Ethics Committee (CEP) protocol MHA/HC/UFG 174/09.

RESULTS

Study sample and health resource consumption

The clinical and demographic features of the 59 CAP inpatients are presented in Table 1. The cases were classified according to severity, as follows: 52 (88%) patients with severe pneumonia, mean length of stay of 4 days (SD, 2.18; minimum, 2 days; maximum, 13 days) and 7 (12%) patients with very severe pneumonia, mean length of stay at PICU and hospital ward of 7 days (SD, 5; minimum, 3 days; maximum, 18 days). Hospital stay of patients with very severe pneumonia was significantly ($p < 0.0001$) longer compared to patients with severe pneumonia that did not require admission to PICU.

Table 1. Clinicoepidemiological features of patients hospitalized with severe and very severe pneumonia

| Variables | Severe pneumonia | Very severe pneumonia |
|-----------|------------------|-----------------------|
|-----------|------------------|-----------------------|

| | (n=52) | (n=7) |
|---------------------------------------|---------------|--------------|
| Sex, n (%) | | |
| Male | 28 (47) | 6 (10) |
| Female | 24 (41) | 1 (2) |
| Age (months), mean (SD) | 14.8 (9.6) | 9 (8.3) |
| Criterion to confirm diagnosis, n (%) | | |
| Clinical | 26 (44) | 0 |
| Radiological | 26 (44) | 7 (12) |
| Hospital stay (days), mean (SD) | 4 (2.2) | 7 (5.1)* |
| Outcome, n (%) | | |
| Discharge | 52 (88) | 6 (10) |
| Death | 0 | 1 (2) |

* For patients with very severe pneumonia, the mean length of stay was 5 days at PICU and 2 days in the ward, totaling up 7 days.

Health resources and respective amounts utilized for treatment of 52 patients affected with severe pneumonia in this study are detailed in Table 2. All patients received pediatric medical care during admission (mean of 5 medical visits/consultations; SD 2.1). Only one patient was seen by an infectious disease specialist. Most commonly prescribed antibacterial drugs were ampicillin (n=42,

mean administration time, 3.14 days; SD, 1.29) and ceftriaxone (n=15, mean administration time, 4.8 days; SD, 5.10). Antimicrobial drug combinations were given to 22 patients (ampicillin/amoxicillin, 17 patients; gentamicin/amoxicillin, 2 patients; ampicillin/amoxicillin/gentamicin, 2 patients; ceftriaxone/oxacillin, 1 patient). Ancillary drugs given were corticosteroids (23 patients), nasal decongestants (30 patients), bronchodilators (21 patients), gastric protectants (10 patients) and antipyretics (40 patients). Laboratory tests and imaging examinations were performed in 16 (31%) and 13 (25%) children, respectively. Three children underwent respiratory physical therapy (mean of 3.67 sessions; SD, 2.08) and 49 received nebulization (mean of 3.96 nebulizations/day; SD, 2.08).

Table 2. Type and amount of health resource used per hospitalized patients with severe pneumonia

| Health resource | Prescription/amount/mean duration (SD) | Patients n (%) |
|---|--|-----------------------|
| Medical visit (pediatrician) | 5 visits (SD, 2.1) | 52 (100) |
| Medical visit (infectious disease specialist) | 1 visit | 1 (2) |
| Antibacterial drugs | | |
| Ampicillin (injectable) | Prescribed every 6 hours; 3.14 days (SD, 1.29) | 42 (81) |

| | | |
|-------------------------------|--|---------|
| Amoxicillin (oral) | Prescribed every 8 hours; 1.58 days (SD, 1.16) | 15 (29) |
| Benzylpenicillin (injectable) | Prescribed every 6 hours; 2.2 days (SD, 1.30) | 5 (10) |
| Cephalexine (oral) | Prescribed every 6 hours; 3 days | 3 (6) |
| Cephalotine (injectable) | Prescribed every 6 hours; 4.50 days (SD, 1.87) | 6 (11) |
| Ceftriaxone (injectable) | Prescribed every 12 hours; 4.8 days (SD, 5.10) | 15 (29) |
| Gentamicin (injectable) | Prescribed every 12 hours; 4 days (SD, 3.54) | 4 (15) |
| Oxacillin (injectable) | Prescribed every 6 hours; 6 days (SD, 1) | 1 (2) |
| Other drug classes | | |
| Dipirone (oral) | Prescribed every 6 hours; 1.5 days (SD, 0.58) | 4 (8) |
| Dipyrrone (injectable) | Prescribed every 6 hours; 1.65 days (SD, 0.95) | 35 (67) |
| Paracetamol (oral) | Prescribed every 6 hours; 1 day | 1 (2) |
| Bromopride (injectable) | Prescribed every 8 hours; 1 day | 1 (2) |
| Bromoperide (oral) | Prescribed every 8 hours; 1 day | 1 (2) |
| Domperidone | Prescribed every 12 hours; 1.86 days (SD, 0.90) | 4 (8) |
| Omeprazole (injectable) | Prescribed every 12 hours; 3.33 days (SD, 1.15) | 2 (4) |

| | | |
|----------------------------------|--|----------|
| Ranitidine (oral) | Prescribed every 12 hours; 9.5 days (SD, 2.12) | 2 (4) |
| Dexametasone (injectable) | Prescribed every 8 hours; 2 days (SD, 1.41) | 2 (4) |
| Hydroxyzine (injectable) | Prescribed every 6 hours; 2.97 days (SD, 1.85) | 6 (11) |
| Prednisolone (oral) | Prescribed every 12 hours; 1.4 day (SD, 0.89) | 11 (21) |
| Prednisolone (oral) | Prescribed every 24 hours; 2.14 days (SD, 1.21) | 4 (8) |
| Acebrophylline (oral) | Prescribed every 12 hours; 2.09 days (SD, 1.45) | 8 (15) |
| Acetylcysteine (oral) | Prescribed every 8 hours; 8 days (SD, 9.64) | 9 (17) |
| Ambroxol hydrochloride (oral) | Prescribed every 12 hours; 3 days (SD, 1.26) | 4 (8) |
| Naphazoline (nasal) | Prescribed every 4 hours; 3 days (SD, 2.41) | 21 (40) |
| Saline solution (nasal) | Prescribed every 12 hours; 3 days (SD, 1.26) | 9 (17) |
| Nebulization | 3.96 nebulizations prescribed/day (SD, 2.08) | 49 (94) |
| Saline solution/fenoterol | Prescribed every 5.8 hours (SD, 0.84)/ 3.49 days (SD, 1.88) | 52 (100) |

| | | |
|--------------------------------------|--|---------|
| Saline solution/ beclometasone | Prescribed every 12 hours; 1.71 days (SD, 0.76) | 19 (37) |
| Respiratory physical therapy | 3.67 sessions prescribed (SD, 2.08) | 3 (6) |
| Radiological examinations (X-ray) | 0.35 examinations prescribed (SD, 0.62) | 13 (25) |
| Laboratory tests | | |
| Complete blood count | Prescribed mean, 0.38 (SD, 0.75) | 13 (25) |
| C-reactive protein | Prescribed mean, 0.60 (SD, 1.06) | 9 (17) |
| Serum sodium | Prescribed mean, 0.26 (SD, 0.47) | 4 (8) |
| Serum potassium | Prescribed mean, 0.40 (SD, 0.51) | 6 (11) |
| Serum calcium | Prescribed mean, 0.06 (SD, 0.24) | 3 (6) |
| Serum magnesium | Prescribed mean, 0.06 (SD, 0.24) | 3 (6) |
| Chlorides | Prescribed mean, 0.33 (SD, 0.49) | 5 (10) |
| Arterial blood gas analysis | Prescribed mean, 0.07 (SD, 0.26) | 1 (2) |

Costs of pneumonia estimated by different methods

Very severe pneumonia treatment costs were significantly ($p < 0.001$) higher compared to severe pneumonia, regardless of the costing method employed. Severe pneumonia treatment costs varied across costing methods, with mean costs corresponding to R\$ 780.70 (medical record review; 95%CI 387.20-1,174.15), R\$ 641.90 (therapeutic guideline; 95%CI 639.5-644.30) and R\$ 594.80 (SUS reimbursement; 95%CI 489.20-704.05) (Table 3).

Table 3. Inpatient severe and very severe pneumonia treatment Unified Health System costs estimated via different costing methods

| | Estimated cost (R\$) | 95% Confidence Interval | Standard Deviation |
|---|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Severe pneumonia (n=52) | | | |
| Costing based on medical record | 780.70 | 674-885 | 393.50 |
| Costing based on therapeutic guidelines | 641.90 | 639-642 | 2.38 |
| Costing based on reimbursement rates | 594.80 | 566-627 | 108.30 |
| Very severe pneumonia (n=7) | | | |
| Costing based on medical record | 3,569.20 | 1,269-5,807 | 2,453 |
| Costing based on therapeutic guidelines | 3,369.40 | 3,263-3,476 | 8 |
| Costing based on reimbursement rates | 3,175.00 | 682-5,667 | 2,719 |

Based on medical record review, daily cost estimates for the mean length of stay in this study (4 days) amounted to R\$ 126.00/Int\$ 138.60 and R\$ 19.58/Int\$ 21.53 (hospital ward services and medical fees respectively). Mean overall costs corresponded to R\$ 780.70 (SD, 393.5; minimum, 343.14; maximum, 2,415.96)/Int\$ 858.65, with R\$750.10/Int\$ 825) and R\$ 30.60/Int\$ 33.6

reflecting medical and non-medical services respectively. Ward hospitalization costs amounted to R\$507.20 (SD, 269; minimum, 250; maximum, 1,630)/Int\$ 557.90, while drugs costs amounted to R\$ 159.00 (SD 68, minimum 63.50, maximum 387.30)/Int\$ 174.70. Antibacterial and ancillary drug costs accounted for 40% and 60% (R\$ 64/Int\$ 70 and R\$ 95/Int\$ 104) of total drug costs respectively.

Therapeutic guideline based costing yielded mean overall cost estimates of R\$ 641.90 (SD, 2.38; minimum, 635.20; maximum, 645)/Int\$ 705, with R\$ 609.90/Int\$ 670 and R\$ 32.00/Int\$ 35.20 reflecting medical and non-medical costs respectively. Mean values estimated via reimbursement based costing corresponded to R\$ 594.80 (SD, 108.30; minimum, 201.07; maximum 847.64)/Int\$ 658.40, with R\$ 565.50/Int\$ 626 and R\$ 29.30/Int\$ 32.25 reflecting medical and non-medical costs respectively (Table 4).

Table 4. Treatment cost of severe pneumonia Unified Health System per cost component across different costing methods

| Severe pneumonia | Costing (medical record) R\$ (%) | Costing (therapeutic guidelines) R\$ (%) | Costing (reimbursement) R\$ (%) |
|-------------------------|---|---|--|
| Hospital services | 507.20 (65.0) | 504.00 (78.5) | 487.60 (82.0) |
| Professional services | 75.30 (9.6) | 78.40 (12.2) | 76.80 (12.9) |
| Drugs | 159.00 (20.4) | 18.00 (2.8) | -----* |

| | | | |
|-----------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Radiological examinations | 4.30 (0.6) | 9.50 (1.5) | -----* |
| Laboratory tests | 3.30 (0.4) | -----† | -----* |
| Physical therapy | 1.00 (0.1) | -----† | 1.10 (0.2) |
| Companion charge rates | 30.60 (3.9) | 32.00 (5.0) | 29.30 (4.9) |
| Final mean cost R\$ (Int\$) | 780.70 (858.65) | 641.90 (705.00) | 594.80 (654.40) |

*Included in hospital service reimbursement rates; †not listed in guidelines.

Estimated very severe pneumonia treatment costs varied across costing methods. Cost estimates obtained via micro-costing methods (medical record review or therapeutic guidelines) did not differ significantly ($p=0.405$), While the estimated cost for compensation was significantly lower than the costs estimated by therapeutic guideline ($p < 0.001$) or medical record review review ($p=0.006$) based cost estimates.

DISCUSSION

There is evidence to suggest that length of stay has a significant impact on overall hospital costs,⁽²⁰⁾ including pneumonia or pneumococcal disease treatment.^(21,22) Mean length of stay in this study (4 days) is within expected SUS time frame for pneumonia treatment⁽¹⁷⁾ and is consistent with WHO (World Health Organization) recommendations of 5 days, and with data from a recent global systematic review addressing treatment costs of pneumonia in children (mean of 5.8 days).⁽²³⁾

The hospital costs of severe pneumonia in children estimated in this study reflect data from Latin American studies (R\$ 721.36 to R\$1.488.26, top-down gross-costing⁽²⁴⁾ and up to R\$ 1,373.53⁽²⁵⁾ or R\$ 2,957.34,⁽²⁶⁾ combined bottom-up/top-down costing) following adjustment for inflation in the country of origin and conversion to American dollars (PPP 2010)⁽⁶⁾ to *reals* (2011). As expected, costs estimates based on reimbursement rates were significantly lower compared to costs estimates based on medical record review.

Cost-of-illness estimates are vital for economic burden, health status and health intervention cost-effectiveness studies. Brazilian studies comparing cost estimates based on SUS reimbursement rates and other inpatient treatment costing methods are scarce. However, evidence suggests that reimbursement rate based costing underestimates true hospitalization costs.⁽²⁷⁾ Cost estimates based on reimbursement rates differed significantly from estimates based on therapeutic guidelines or medical record review in this study. This finding supports evidence suggesting that costing methods may significantly impact costing studies results.^(7,10)

Costs estimate differences may reflect different costing methods, method-specific accuracy regarding cost component identification in gross-costing or micro-costing, and cost component valuation (top-down or bottom-up approach).⁽⁷⁾ Methodological differences may therefore explain cost estimate heterogeneity across Latin American costing studies.

Studies comparing costing methods are scarce. A study by Swindle *et al.*⁽²⁸⁾ investigating the value of combined gross-costing and micro-costing to assess variations in utilization of essential hospital resources failed to reveal differences between top-down and bottom-up approaches. Wordsworth *et al.*⁽²⁹⁾

compared top-down and bottom-up cost estimates but did not explore the gross-costing method. Tan *et al.*⁽²⁰⁾ compared the reliability of overall hospital service cost estimates based on bottom-up micro-costing, top-down micro-costing or gross-costing analysis in the Netherlands. This study is the first to assess inpatient costs of a single patient sample via three different costing methods.

Bottom-up micro-costing (i.e., costing estimates based on medical record review) is thought to be the most accurate costing method and the gold standard.^(7,10) However, this methodology is difficult to apply, labor intensive, time consuming and expensive. The top-down approach combined with micro-costing or gross-costing may represent an easier and less expensive alternative.^(7,9) Still, evidence suggests that bottom-up micro-costing is the method of choice to estimate the cost of components with greater impact on overall daily hospital stay costs.^(20,29)

The hospitalization costs of severe pneumonia patients paid by SUS and estimated via top-down (therapeutic guidelines) or bottom-up (medical record review) micro-costing did not differ significantly in this study, suggesting that top-down micro-costing may be a more practical and less expensive costing alternative.⁽²⁰⁾ Also, therapeutic guideline based costing is easy to apply within the SUS financing structure and allows cost estimation of a wider range of components compared to reimbursement rate based costing.

This study has several limitations. First, the low number (n=7) of very severe pneumonia cases in the sample limited comparing the three methods in this group of patients. Further costing studies with an adequate number of pneumonia cases requiring PICU hospitalization are therefore warranted. Also, the average daily hospital stay cost of R\$ 126.00 adopted in this study may have

translated into increased therapeutic guideline and medical record based cost estimates.

CONCLUSION

SUS cost estimates obtained via top-down (based on therapeutic guidelines) or bottom-up (based on medical record review) micro-costing did not differ significantly in this study, suggesting that top-down micro-costing may be an alternative to micro-costing based on medical record review for severe pneumonia treatment cost estimation. Studies comparing different costing methods and focusing on different diseases are warranted to support our findings. These results may subsidize economic evaluation of interventions for prevention and control.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank the board of directors and employees of *Hospital Infantil de Campinas* and *Hospital da Criança* in Goiânia for technical support, Professor Lee Chenchen from *Universidade Federal de Goiás* for advice on statistical method selection and *Universidade Estadual do Maranhão* (UEMA) and Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) for funding this study (joint PhD grant DINTER/UFG/UEMA).

REFERENCES

1. Rudan I. O'Brien KL. Nair H. Liu L. Theodoratou E. Qazi S. Lukšić I. Fischer Walker CL. Black RE. Campbell H; Child Health Epidemiology Reference Group (CHERG). Epidemiology and etiology of childhood pneumonia in 2010: estimates of incidence, severe morbidity, mortality, underlying risk factors and causative pathogens for 192 countries. *J Glob Health*. 2013;3(1):010401.

2. Constenla D. Gomez E. De la Hoz F. O'Loughlin R. Sinha A. Valencia JE. et al. The Burden of Pneumococcal Disease and Cost-Effectiveness of a Pneumococcal Vaccine in Latin America and the Caribbean: a Review of the Evidence and a Preliminary Economic Analysis [Internet]. Washington DC: Vaccine Institute; 2007 [cited 2015 Dec 5]. Available from: www.ispch.cl/sites/default/files/document1.pdf
3. Andrade AL. Toscano CM. Minamisava R. Costa PS. Andrade JG. Pneumococcal disease manifestation in children before and after vaccination: what's new? *Vaccine*. 2011;29 Suppl 3:C2-14.
4. Valenzuela MT. O'Loughlin R. De La Hoz F. Gomez E. Constenla D. Sinha A. et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(3):270-9. Review.
5. Rudan I. Boschi-Pinto C. Biloglav Z. Mulholland K. Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):408-16.
6. Bahia L. Toscano CM. Takemoto ML. Araujo DV. Systematic review of pneumococcal disease costs and productivity loss studies in Latin America and the Caribbean. *Vaccine*. 2013;31 Suppl 3:C33-44. Review.
7. Drummond MF. Sculpher MJ. Torrance GW. O'Brien BJ. Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. USA: Oxford University Press; 2005.
8. Sgambatti S. Minamisava R. Bierrenbach AL. Toscano CM. Vieira MA. Policena G. et al. Early impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in childhood pneumonia hospitalizations using primary data from an active population-based surveillance. *Vaccine*. 2016;34(5):663-70.
9. Mogyorosy Z. Smith P. The main methodological issues in costing health care services: a literature review [Internet]. UK: Centre for Health Economics; 2005 [cited 2017 Apr 6]. Available from: <https://www.york.ac.uk/che/pdf/rp7.pdf>
10. Tan SS. Microcosting in economic evaluations: issues of accuracy, feasibility, consistency and generalizability [Internet]. Rotterdam: Optima Grafische Communicatie; 2009 [cited 2017 Apr 6]. Available from: <https://repub.eur.nl/pub/17354>

11. Alvis Guzmán N. de la Hoz Restrepo F. Higuera AB. Pastor D. Di Fabio JL. Costos económicos de las neumonías en niños menores de 2 años de edad. en Colombia. Rev Panam Salud Publica. 2005;17(3):178-83.
12. Lagos R. Muñoz A. Espinoza A. Dowes A. Ruttimann R. Colindres R. et al. Costos médicos directos de enfermedades neumocócicas invasoras y neumonías con diagnóstico radiológico en niños chilenos. Rev Panam Salud Publica. 2009;26(2):101-11.
13. The World Bank. PPP conversion factor. GDP (LCU per international \$) [Internet]. USA: 2016 [cited 2013 June 1]. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>
14. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde [Internet]. Brasília (DF): 2011 [citado 2012 Nov 5]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/index.cfm>
15. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento (CMED). Listas de Preços de Medicamentos [Internet]. 2011 [citado 2012 Nov 5]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
16. Associação Brasileira do Comércio. Revista ABC Farma [Internet]. 2011 [citado 2012 Nov 5]. Disponível em: http://www.abcfarma.org.br/sobre.asp#.UJgxPW9G_bE
17. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos. Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011 [citado 2012 Nov 5]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
18. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; Sociedade Brasileira de Pediatria. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. Associação Médica Brasileira. Agencia Nacional de Saúde Suplementar. Pneumonia adquirida na comunidade na infância: diagnóstico e tratamento das complicações [Internet]. São Paulo: Associação Médica Brasileira. Agencia Nacional de Saúde Suplementar; 2011 [citado 2012 Nov 5]. Disponível em: http://diretrizes.amb.org.br/ans/pneumonia_adquirida_na_infancia-diagnostico_e_tratamento_das_complicacoes.pdf
19. Brasil. Ministério da Saúde. Manual Técnico Operacional do Sistema de Gerenciamento da tabela. Procedimentos. Medicamentos e OPM do SUS -

SIGTAP versão DESKTOP. Volume I.. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2011. V. 1. 58 p.

20. Tan SS. Rutten FF. van Ineveld BM. Redekop WK. Hakkaart-van Roijen L. Comparing methodologies for the cost estimation of hospital services. *Eur J Health Econ.* 2009;10(1):39-45.

21. UK Health Protection Agency. Current Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease (IPD) [Internet]. 2011. [cited 2016 Nov 16]. Available from:

<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/Evide>

22. Cupurdija V. Lazic Z. Petrovic M. Mojsilovic S. Cekerevac I. Rancic N. et al. Community-acquired pneumonia: economics of inpatient medical care vis-à-vis clinical severity. *J Bras Pneumol.* 2015;41(1):48-57.

23. Zhang S. Sammon PM. King I. Andrade AL. Toscano CM. Araujo SN. et al. Cost of management of severe pneumonia in young children : systematic analysis. *J Glob Health.* 2016;6(1):010408.

24. Constenla DO. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. Chile. and Uruguay. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;24(2):101-12.

25. Vespa G. Constenla DO. Pepe C. Safadi MA. Berezin E. de Moraes JC. et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;26(6):518-28.

26. Sinha A. Constenla D. Valencia JE. O'Loughlin R. Gomez E. de la Hoz F. et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;24(5):304-13.

27. La Forgia GM. Couttolenc BF. Desempenho hospitalar no Brasil: em busca da excelência. 1a ed. São Paulo: Singular; 2009.

28. Swindle R. Lukas CV. Meyer DA. Barnett PG. Hendricks AM. Cost analysis in the Department of Veterans Affairs: consensus and future directions. *Med Care.* 1999;37(4 Suppl Va):AS38. Review.

29. Wordsworth S. Ludbrook A. Caskey F. Macleod A. Collecting unit cost data in multicentre studies. Creating comparable methods. *Eur J Heal Econ.* 2005;6(1):38-44.

8 DISCUSSÃO

A doença pneumocócica constitui uma importante causa de morte em crianças menores de 5 anos em todo o mundo. Diversos estudos têm mostrado e ressaltado que a carga da doença pneumocócica global (O'BRIEN et al., 2009), regional (VALENZUELA et al., 2009) ou local é consideravelmente elevada (AUGUSTOVSKI et al., 2009; ANDRADE et al., 2011; BENAVIDES et al., 2012), e todos sinalizando favoravelmente à vacinação pneumocócica conjugada entre os menores de 5 anos.

O presente estudo faz análises dos custos da doença pneumocócica e de custo-efetividade da vacinação pneumocócica conjugada 10 valente no Programa Nacional de Imunização, adotando a perspectiva do SUS, reforçando a introdução da VPC como uma decisão custo-efetiva. Ao mesmo momento que permite dirimir dúvidas quanto ao uso de pressupostos epidemiológicos e de custo da doença e da vacina.

Algumas premissas atribuídas a este estudo merecem ser destacadas. O público alvo do estudo, contempla o público alvo da vacinação no PNI. Grupo etário de 28 dias e menores de 36 meses, faixa etária apontada em diversos estudos como a faixa onde se encontra a maior frequência das doenças pneumocócicas, em destaque para os primeiros 12 meses (VALENZUELA et al., 2009). Outra premissa importante é a natureza dos estudos empregados. Estudos primários indicados na literatura como os de maior qualidade. A escolha dos dados, prioritariamente locais, fortalece os resultados aqui apresentados, pois, estudos econômicos mostram que os limites de incerteza são menores quando dados específicos de cada país estão disponíveis (DRUMMOND et al., 2005).

O estudo de custo da doença pneumocócica mostrou que dentre os custos da doença pneumocócica, estimados na perspectiva do sistema de saúde público brasileiro, a meningite e a sepse pneumocócica correspondem as síndromes mais onerosas, como também foi mostrado nos custos estimados em ACE anteriormente conduzidas para avaliar o custo-efetividade da VPC no cenário brasileiro (CONSTENLA et al., 2008; VESPA et al., 2009 e SARTORI et al., 2010).

O serviço hospitalar, para todas as doenças aqui investigadas, foi o componente de maior impacto no custo médio por caso, assim como encontrado no estudo de CONSTENLA et al (2007; 2008).

Os custos da PAC hospitalar variam muito, provavelmente, pela heterogeneidade dos dados de custo disponíveis para tratamento hospitalar da pneumonia grave, como também por diferenças nas metodologias de custeio empregadas. Como se observa nos custos estimados através de *top-down/gross-costing*, estimados em R\$ 721,36 (Sartori et al., 2012) e R\$ 1.488,26 (Constenla et al., 2008) e, em R\$ 1.373,53 (Vespa et al., 2009) e R\$ 2.957,34 (Sinha et al., 2008) quando estimados através da combinação de *bottom-up/top-down* (valores atualizados para real 2011).

Quanto a aplicabilidade das metodologias de custeio, na perspectiva do SUS, as diferenças encontradas entre o valor estimado por *bottom up/microcosting* e *gross costing* associam-se entre outros fatores além dos metodológicos à estrutura do reembolso do SUS. A tabela de procedimentos utilizada para remuneração, dos serviços hospitalares e serviços profissionais prestados ao SUS, a remuneração fixa, e os prestadores recebem o valor global fixado quando da permanência mínima de 50% do período fixado na tabela.

No valor dos serviços hospitalares estão inclusas as despesas com material, medicamentos, taxas e serviços de hotelaria; e exames de patologia clínica e radiologia simples por serem considerados procedimentos realizados de rotina em pacientes internados, classificados como exames complementares básicos para a avaliação do paciente e procedimentos contidos na fração dos serviços hospitalares do SIH, não são remunerados (BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE., 2011b).

Diferenças em estimativas de custo que são oriundas de diferenças metodológicas foram investigadas por poucos estudos, dentre estes, o de Swindle et al., (1999) e Tan et al (2009) que investigaram a necessidade de combinar *gross costing* com *micro-costing* para refletir as variações de uso dos recursos que são essenciais nos serviços de saúde e, concluíram que *micro-costing* deve ser aplicado a componentes de custo que são propensos a mostrar grande variação de custo entre os pacientes.

Na comparação entre as metodologias de custeio, aqui realizadas, o custeio aplicando diretriz terapêutica (*top-down/micro-costing*), foi a que mais se aproximou do custeio por prontuário (*bottom-up/micro-costing*), este último, avaliado como metodologia padrão ouro (DRUMMOND et al., 2005). Considerando a perspectiva do SUS o custeio por revisão de prontuários mostrou-se uma metodologia adequada para estimativas de custos quando comparada ao custeio por ressarcimento (*gross-costing*), muito empregado na estimativa de custos no Brasil. A possibilidade de usar custeio pro diretriz terapêutica apresenta vantagens, além da viabilidade e fácil execução, a inclusão de uma quantidade maior de componentes de custos que poderão ser computados comparado ao custeio por ressarcimento.

Os resultados da ACE revelam que a VPC-10 valente pode reduzir substancialmente o número de casos devido ao *S pneumoniae* no cenário nacional, como também apontado nos estudos de Constenla et al (2008), Sinhá et al (2009), Vespa et al., (2009) e Sartori et al., (2010).

A contribuição do nosso estudo vem através do uso de informações epidemiológicas provenientes de um estudo primário com registros da incidência e letalidade da doença pneumocócica, conduzido no Brasil, incluindo pneumonia pneumocócica. Considerou-se também os custos das sequelas pós-meningite, estimado na perspectiva do SUS, o que não foi possível no estudo de Sartori, por limitação do modelo usado.

Ao realizar a análise pós-introdução foi possível, construir o caso base com o preço da dose adquirida pelo MS e a cobertura vacinal do ano de introdução da vacina. Portanto, estes resultados reforçam que a introdução da VPC-10 no PNI foi uma decisão muito custo-efetiva ao mesmo tempo que minimiza as incertezas nas variações da análise decorrente do preço da dose e uso de parâmetros epidemiológicos provenientes de dados secundários.

9 LIMITAÇÕES

Os resultados do nosso trabalho podem ser úteis para subsidiar gestores quanto à carga de doença, na tomada de decisão acerca da importância e magnitude das pneumonias graves em crianças e para gerar subsídios para estudos de custo-efetividade, que em geral, são realizados antes da decisão de introdução de vacinas. Entretanto, limitações permeiam as análises.

No estudo de custo da pneumonia hospitalizada: 1) os procedimentos de aspiração, nebulização e fornecimento de oxigênio não foram computados, por não apresentarem valores na Tabela SIGTAP/DATASUS. A realização de novos estudos que incorporem os custos destes procedimentos, em especial do consumo de oxigênio (muito utilizado nas síndromes clínicas atrelados à gravidade dos casos) poderiam mostrar o impacto deste nos custos do tratamento associado à gravidade da pneumonia hospitalizada. 2) Quanto aos 11 prontuários indisponíveis no período da coleta de dados, que se encontravam nos serviços de auditoria dos planos de saúde, não trouxeram prejuízos para análise, pois foram admitidos no hospital através do sistema suplementar de saúde. 3) outra limitação, o tamanho da amostra usada, amostra de conveniência, limitada a sete casos de pneumonia muito grave (n=7) inviabilizando a comparação entre as três metodologias de custeio. Novos estudos direcionados para este público alvo poderiam fortalecer nossos achados quanto à aplicação de diretrizes terapêuticas, como alternativa viável, na estimativa de custos de casos muito graves de pneumonias hospitalizadas.

Na estimativa dos custos das doenças – OMA por todas as causas, pneumonia ambulatorial, meningite e sepse pneumocócica foram restritas às recomendações das diretrizes terapêuticas, portanto, apresentam limitações devido a incapacidade em acompanhar a evolução e necessidades reais do quadro clínico de um paciente e manejo de eventuais complicações que possam surgir durante o período de internação, subestimando os custos das doenças.

Na estimativa dos custos da perda auditiva, limitações cercam o uso da diretriz. Receamos superestimava dos custos motivados pelas limitações de acesso a essa tecnologia e ao Centro Especializado de Reabilitação. Serviço de saúde não disponível a todos os municípios brasileiros.

Outro ponto é a dificuldade de acesso ao diagnóstico e tratamento da surdez, abordagem que envolve diversos profissionais de saúde e limitada também pelo acesso aos aparelhos de amplificação, desde o mais simples até aparelhos implantados cirurgicamente e os implantes cocleares.

Na ACE, além das limitações acima apontadas na estimativa dos custos das doenças e da perda auditiva, outra limitação na análise é não considerar a substituição de sorotipos após a implementação da VPC-10. Necessária em estudos futuros assim como considerar o efeito protetor da imunidade de rebanho.

10 CONCLUSÕES

Através da análise mostrou-se que a carga econômica das doenças pneumocócicas, no cenário brasileiro, é elevada. A carga epidemiológica, incidência e letalidade da meningite pneumocócica foram importantes propulsores da avaliação de custo-efetividade desta vacina no cenário nacional.

A implementação da vacina pneumocócica conjugada 10 valente no Programa Nacional de Imunização é considerada uma alternativa custo-efetiva em termos de Daly evitado, considerando o atual preço da dose e a perspectiva do SUS. Na prática, a razão custo-efetividade incremental aqui apresentada pode se tornar ainda mais custo-efetiva se aplicada a perspectiva social.

Pode-se ainda salientar que, mesmo quando incertezas nos parâmetros do modelo selecionado estão presentes e fonte de dados secundários é empregada para estimar parâmetros críticos do modelo, estudos de custo-efetividade são importantes para fornecer aos decisores evidências para apoiar as decisões acerca de introdução de vacinas.

Análise de custo-efetividade pós introdução podem resultar em estimativas mais precisas, além de fornecer evidências para continuar a vacinação após a introdução da vacina, como também podem ajudar a mostrar o impacto estimado da introdução da vacina no que tange a redução da carga econômica da doença.

Indica-se através da comparação das metodologias de custeio, que estimativas de custo através da aplicação de diretrizes terapêuticas poderá ser uma ferramenta útil nos estudos de custos de doença na perspectiva do SUS.

REFERÊNCIAS

ADAM, T.; KOOPMANSCHAP, M. A.; EVANS, D. B. Cost-effectiveness analysis: can we reduce variability in costing methods? **International journal of technology assessment in health care**, v. 19, n. 2, p. 407–420, 2003.

AGENCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR/ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. **Primeiras Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar**. Rio de Janeiro, 2009.

ALVIS GUZMÁN, N.; LA HOZ RESTREPO, F. DE; HIGUERA, A. B.; PASTOR, D.; FABIO, J. L. DI. Costos económicos de las neumonías en niños menores de 2 años de edad, en Colombia. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 17, n. 3, p. 178–183, 2005.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS AND AMERICAN ACADEMY OF FAMILY PHYSICIANS. Diagnosis and Management of acute otitis media. **Pediatrics**, v. 113, 2004.

ANDRADE, A. L.; TOSCANO, C. M.; MINAMISAVA, R.; COSTA, P. S.; ANDRADE, J. G. Pneumococcal disease manifestation in children before and after vaccination: what's new? **Vaccine**, v. 29 Suppl 3, p. C2–14, 2011a.

ANDRADE, A. L. S. S.; OLIVEIRA, R.; VIEIRA, M. A.; et al. Population-based Surveillance for invasive Pneumococcal Disease and Pneumonia in Infants and Young Children in Goiânia, Brasil. **Vaccine**, v. 30, n. 10, p. 1–24, 2011b.

ANDRUS JK, TOSCANO, CM, MERLE L, OLIVEIRA L, ROPER AMP, DÁVILA M, F. J. A model for enhancing evidence-based capacity to make informed policy decisions on the introduction of new vaccines in the Americas: PAHO'S Provac Initiative. **Public Health Reports**, v. 122, n. 6 november/december, p. 811–16, 2007.

ANJOS, L. P.; QUEIRÓS, F.; PEREIRA, M. C. Prognóstico audiológico tardio relacionado à meningite em lactentes. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 62, n. 3-A, p. 635–640, 2004.

ANJOS, L.P.da S.; QUEIRÓS, F. C.; GUIMARÃES C, V.N.F.; SANTOS,D. P. M.; O LIMA, I. B.P.; PEREIRA, M.C.C. Prevalência de sequelas auditivas pós meningite piogênica em crianças. **Rev Soc Bras Fonoaudiol**, v. 14(3), p. 332–8, 2009.

ANVISA, A. N. DE V. S.-. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamento. CMED. Listas de Preços de Medicamentos. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/regulado!/ut/p/c4/04/anvisa+portal/anvisa/publicacao+regulacao+economica/listas+de+precos+de+medicamentos+03>>. Acesso em: 5/11/2012.

ARAÚJO, D. V. **METHODOLOGICAL GUIDE FOR COST OF ILLNESS STUDIES IN LATIN AMERICA AND CARIBBEAN**. 2011.

ARAÚJO, DV; BAHIA, L. Análise de custo-efetividade. **Avaliação de tecnologias em saúde - evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. p.330–342, 2010. Porto Alegre: Artmed.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DO COMÉRCIO. Revista ABCFarma. Disponível em: <http://www.abcfarma.org.br/sobre.asp#.UJgxPW9G_bE>. Acesso em: 5/11/2012.

AUGUSTOVSKI, F. A.; GARCÍA MARTÍ, S.; PICHON-RIVIERE, A.; DEBBAG, R. Childhood pneumococcal disease burden in Argentina. **Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health**, v. 25, n. 5, p. 423–30, 2009.

AUSTRIAN, R. Some observations on the pneumococcus and on the current status of pneumococcal disease and its prevention. **Rev. Infect. Dis.**, v. 3, p. S1–S17, 1981.

BAHIA L, TOSCANO CM, TAKEMOTTO ML, A. D. Systematic documentation of new vaccine introduction in selected countries of the Latin American Region. **Vaccine**, v. 31 Suppl 3, p. C114–22, 2013. Disponível em:

BENAVIDES, J. A.; OVALLE, O. O.; SALVADOR, G. R.; et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Bogotá, Colombia. **Vaccine**, v. 30, n. 40, p. 5886–92, 2012.

BION, J.; JAESCHKE, R.; THOMPSON, B. T.; LEVY, M.; DELLINGER, R. P. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 6, p. 1163–1164, 2008.

BLACK, S.; SHINEFIELD, H.; FIREMAN, B.; et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, v. 19, n. 3, p. 187–195, 2000.

BOGAERT, D.; GROOT, R. DE; HERMANS, P. W. M. Streptococcus pneumoniae colonisation: The key to pneumococcal disease. **Lancet Infectious Diseases**, 2004.

BORCHORST, S.; MØLLER, K. The role of dexamethasone in the treatment of bacterial meningitis - a systematic review. **Acta anaesthesiologica Scandinavica**, 2012.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA. DIVISÃO DE IMUNIZAÇÃO; IMUNIZAÇÕES.G. D. P. N. DE. **PROPOSTA PARA INTRODUÇÃO DA VACINA PNEUMOCÓCICA 10-VALENTE (CONJUGADA) NO CALENDÁRIO BÁSICO DE VACINAÇÃO DA CRIANÇA**. (Manual Brasília, 2010).

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. PORTARIA Nº- 3.318, DE 28 DE OUTUBRO DE 2010. http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/calendario_basico_vaciacao_2010.pdf. acessado em 26/ Nov/2012).

BRASIL. DATASUS. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 5/11/2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Diretrizes Metodológicas Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde**. (Série A.Normas e Manuais Técnicos). ed. Brasília, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CnesWeb - Cadastro de Estabelecimentos de Saúde. Disponível em: <<http://cnes.datasus.gov.br/Index.asp?home=1>>. Acesso em: 5/11/2012.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE; EPIDEMIOLÓGICA. **Manual dos centros de referência para imunobiológicos especiais**. 3ª ed. Brasília: Série A. Normas e Manuais Técnicos, 2006.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. BPS - Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <<http://bps.saude.gov.br/index.cfm>>. Acesso em: 5/11/2012a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual Técnico Operacional do Sistema de Gerenciamento da tabela, Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS _ SIGTAP versão DESKTOP**. Volume I ed. Brasília, 2011b.

BRICKS, L. F.; BEREZIN, E. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on the prevention of invasive pneumococcal diseases. **Jornal de pediatria**, v. 82, n. 3 Suppl, p. S67–S74, 2006.

BROUGHTON EI, GOMEZ I, NUÑEZ O, W. Y. Cost-effectiveness of improving pediatric hospital care in Nicaragua. **Rev Panam Salud Publica**, v. 30, n. 5, p. 453–60, 2011.

BRYANT, K. A.; BLOCK, S. L.; BAKER, S. A.; GRUBER, W. C.; SCOTT, D. A. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. **Pediatrics**, v. 125, n. 5, p. 866–875, 2010.

CAIERÃO, J.; HAWKINS, P.; SANT'ANNA, F. H.; et al. Serotypes and Genotypes of Invasive *Streptococcus pneumoniae* Before and After PCV10 Implementation in Southern Brazil. **PloS one**, v. 9, n. 10, p. e111129, 2014.

CALIX, J. J.; NAHM, M. H. A new pneumococcal serotype, 11E, has a variably inactivated *wcjE* gene. **The Journal of infectious diseases**, v. 202, n. 1, p. 29–38, 2010.

CASTAÑEDA, E.; AGUDELO, C.; ANTONIO, R. DE; et al. *Streptococcus pneumoniae* serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990–2010. **BMC Infectious Diseases**, 2012.

CASTANHEIRA, M.; GALES, A. C.; MENDES, R. E.; JONES, R. N.; SADER, H. S. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America: results from five years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**, v. 10, n. 7, p. 645–651, 2004.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - CDC. Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease - United states, 1998-2003. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep**, v. 54, p. 893–7, 2005.

CHAIYAKUNAPRUK, N.; SOMKRUA, R.; HUTUBESSY, R.; et al. Cost effectiveness of pediatric pneumococcal conjugate vaccines: a comparative assessment of decision-making tools. **BMC medicine**, v. 9, n. 1, p. 53, 2011. BioMed Central Ltd.

CONSTENLA D; GOMEZ ELIZABETH, F. DE LA H.; O'LOUGHLIN ROSALYN, S. A.; et al. **The Burden of Pneumococcal Disease and Cost-Effectiveness of a Pneumococcal Vaccine in Latin America and the Caribbean : 2007 A collaborative project of : GAVI ' s Pneumococcal Accelerated Development and Introduction Plan at Johns Hopkins Centers for Dis.** Washington D. C., 2007.

CONSTENLA, D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. **Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health**, v. 22, n. 4, p. 268–78, 2007.

CONSTENLA, D. O. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile, and Uruguay. **Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health**, v. 24, n. 2, p. 101–12, 2008.

CONTROL, C.-C. FOR D. Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). **MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports / Centers for Disease Control**, v. 49, n. RR-9, p. 1–35, 2000.

COSTA, AMNC; SECOLI, SR; NITA, M. Avaliação econômica: análise de custo-minimização, análise de custo-consequência, estudo de custo da doença e outras análises parciais. In: artmed (Ed.); **Avaliação de tecnologias em saúde - evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. p.354–367, 2010. Porto Alegre.

CRISTINA R. M. YOSHIOKA, MARINA B. MARTINEZ, MARIA C. C. BRANDILEONE, S. B. R.; MARIA L. L. S. GUERRA, SILVIA R. SANTOS⁶, HUEI H. SHIEH, A. E. G. Analysis of invasive pneumonia-causing strains of *Streptococcus pneumoniae*: serotypes and antimicrobial susceptibility. **Jornal de Pediatria**, v. 87, p. 70–75, 2011.

DARKES, M.J.M.; PLOSKER, G. L. Pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar TM; PNcrm7): A review of its Use in the prevention of *Streptococcus pneumoniae*. **Paediatr. Drugs**, v. 4, p. 609–630, 2002.

DELLINGER, R. P.; LEVY, M. M.; CARLET, J. M.; et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Intensive care medicine**, v. 34, n. 1, p. 17–60, 2008.

DELLINGER, R. P.; LEVY, M. M.; CARLET, J. M.; et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Intensive care medicine**, v. 34, n. 1, p. 17–60, 2008.

DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M. J.; TORRANCE, G. W.; O'BRIEN, B. J.; STODDART, G. L. **Methods for the economic evaluation of health care programmes**. Oxford University Press, 2005.

EDMOND, K.; CLARK, A.; KORCZAK, V. S.; et al. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet infectious diseases**, v. 10, n. 5, p. 317–28, 2010.

EVERS, S. M. A A; STRUIJS, J. N.; AMENT, A. J. H. A; et al. International comparison of stroke cost studies. **Stroke; a journal of cerebral circulation**, v. 35, n. 5, p. 1209–15, 2004.

FABIO, J. L. DI; CASTAÑEDA, E.; AGUDELO, C. I.; et al. Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigía Group, 1993 to 1999. PAHO Sireva-Vigía Study Group. Pan American Health Organization. **The Pediatric infectious disease journal**, v. 20, n. 10, p. 959–967, 2001.

FLÁVIO ALTERTHUM. LUIZ RACHID TRABULSI. **Microbiologia**. 5th ed. Rio de Janeiro, 2008.

FUNDO DAS NAÇÕES UNIDAS PARA A INFÂNCIA (Unicef). Disponível em: <<http://www.unicef.org/brazil/ptoverview.html>>. Acesso em: 22/4/2012.

GARBER, A. M.; PHELPS, C. E. Economic foundations of cost-effectiveness analysis. **Journal of Health Economics**, v. 16, n. 1, p. 1–31, 1997.

GENG, Q.; ZHANG, T.; DING, Y.; et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of Streptococcus pneumoniae isolated from children hospitalized with respiratory infections in Suzhou, China. **PLoS ONE**, v. 9, n. 4, 2014. Public Library of Science.

GLAXOSMITHKLINE - GSK. Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada).[bula]. 2008.

GOLBAL ALIANCE - GAVI .Disponível em: <<http://www.gavialliance.org/index.php>>. Acesso em: 2/6/2013.

GOLD, MR; SIEGEL, JE; RUSSEL, LB;WEINSTEIN, M. **Cost-effectiveness in health and medicine**. New York: Oxford University Press, 1996.

HATHAWAY, L. J.; BÄTTIG, P.; MÜHLEMANN, K. In vitro expression of the first capsule gene of *Streptococcus pneumoniae*, cpsA, is associated with serotype-specific colonization prevalence and invasiveness. **Microbiology**, v. 153, n. 8, p. 2465–2471, 2007.

HAUSDORFF, W.P.; DAGAN, R.; BECKERS, F.; SCHUERMAN, L. Estimating the direct impact of new conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease. **Vaccine**, 2009.

HEALTH PROTECTION AGENCY. Current Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease (IPD). Disponível em: <<http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/Epide>>

HOMMA A; MARTINS RDEM; LEAL M DA LF; FREIRA M DA S; COUTO AR. Atualização em vacinas, imunizações e inovação tecnológica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 16, n. 2, p. 445–458, 2011.

IBGE. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Indicadores Sociodemográficos Prospectivos para o Brasil 1991-2030. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/publicacao_UNFPA.pdf>. Acesso em: 19/11/2012.

JOHNSON, H. L.; DELORIA-KNOLL, M.; LEVINE, O. S.; et al. Systematic Evaluation of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease among Children Under Five: The Pneumococcal Global Serotype Project. (J. Cohen, Ed.) **PLoS Medicine**, v. 7, n. 10, p. 13, 2010.

JORGE, A. O. C. **Princípios de Microbiologia e Imunologia**. (1. reimp) ed. São Paulo, 2010.

KAPLAN, S. L.; MASON, E. O.; WALD, E. R.; et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. **Pediatrics**, v. 113, n. 3 Pt 1, p. 443–9, 2004.

KIENINGER, D. M.; KUEPER, K.; STEUL, K.; et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. **Vaccine**, v. 28, n. 25, p. 4192–4203, 2010.

LAGOS, R. M.; MUÑOZ, A. E.; LEVINE, M. M. Prevalence of Pneumococcal Bacteremia Among Children <36 Months of Age Presenting with Moderate Fever to Pediatric Emergency Rooms of the Metropolitan Region (Santiago), Chile. **Human Vaccines**, v. 2, n. 3, p. 129–133, 2006.

LAGOS, R.; MUÑOZ, A.; ESPINOZA, A.; et al. Costos médicos directos de enfermedades neumocócicas invasoras y neumonías con diagnóstico radiológico en niños chilenos. , v. 26, n. 2, p. 101–111, 2009.

- LARRAZ, G. G.; ORTIZ, H. T.; MOURINE, N. S.; et al. Costo-efectividad de la vacunación universal antineumocócica en Uruguay. , v. 28, n. 2, p. 92–99, 2010.
- LUCAREVSCHI, B. R. **Custos hospitalares da meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* na cida de Sao José dos Campos, SP.**[Tese Doutorado], 2010. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- MANTESE OC, PAULA A, MORAES AB, MOREIRA TA, GUERRA ML, B. M. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of *Streptococcus pneumoniae*. **J. Pediatr (Rio Janeiro)**, v. 79, p. 537–542, 2003.
- MARTINEZ, R. Resistência do pneumococo à penicilina e aos macrolídeos: implicações no tratamento das infecções respiratórias. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 31, n. 4, p. iv–v, 2005.
- MCINTOSH E, CLARKE P, FREW EJ, L. J. **Applied Methods of Cost-Benefit Analysis in Health Care.**Oxford Ed. 2010.
- MINISTERIO DA SAÚDE. **Instrutivo saúde auditiva-DIRETRIZES PARA TRATAMENTO E REABILITAÇÃO/HABILITAÇÃO DE PESSOAS COM DEFICIÊNCIA AUDITIVA- Ref. Portaria GM 79 de 24 de abril de 2012 e Portaria GM 835 de 25 de abril de 2012.** Brasília, 2012.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Caderneta de saúde da criança ,2007. Brasília.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Morbidade Hospitalar do SUS - por local de internação - Brasil. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>>. Acesso em: 5/11/2012.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONITEC. **Incorporação do Sistema de Frequencia Modulada Pessoal-FM-equipamento que possibilita a acessibilidade da criança e/ou jovem com deficiência auditiva na escola.** Brasília, 2012.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE.SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia de vigilância epidemiológica / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica.** 7ª ed. Brasília, 2009.
- MOGYOROSY Z, C. B. The main methodological issues in costing health care services: a literatur review. ,2005. The University of York.
- MONASTA, L.; RONFANI, L.; MARCHETTI, F.; et al. Burden of disease caused by otitis media: systematic review and global estimates. **PloS one**, v. 7, n. 4, p. e36226, 2012..
- MOREIRA;, O. C. M. A. P. A. B. M. T. A.; MARIA L.L.S. GUERRA; MARIA C.C. BRANDILEONE. Prevalência de sorotipos e resistência antimicrobiana de cepas invasivas do *Streptococcus pneumoniae* Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of *Streptococcus pneumoniae*. **Jornal de Pediatria**, v. 79, n. 6, p. 537–542, 2003.

MOTT, M.; CAIERÃO, J.; ROSA DA CUNHA, G.; et al. Susceptibility profiles and correlation with pneumococcal serotypes soon after implementation of the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in Brazil. **International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases**, v. 20, p. 47–51, 2014.

MUÑOZ-ALMAGRO C, JORDAN I, G. A. ET AL. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. **Clin Infect Dis.**, v. 46, n. 2, p. 174–182, 2008.

MUSHER DM. Pneumococcal Vaccine -- Direct and Indirect (“Herd”) Effects. **Engl J Med**, v. 354, p. 1522–1524, 2006.

NANCY TORRES; RICARDO VELÁSQUEZ; ERIK H. MERCADO; MARTHA EGOAVIL; GERTRUDIS HORNA; LIDA MEJÍA; MARÍA E. CASTILLO;; CAROLINA, . H. G. T. J. Resistencia antibiótica de Streptococcus pneumoniae en portadores nasofaríngeos sanos de siete regiones del Perú. **Rev Peru Med Exp Salud Publica**, v. 30, n. 4, p. 575–582, 2013.

NASCIMENTO-CARVALHO, C. M.; FREITAS-SOUZA, L. S.; MORENO-CARVALHO, O. A.; et al. Cepas invasivas de pneumococo isoladas de crianças e adolescentes em Salvador Invasive pneumococcal strains isolated from children and adolescents in Salvador. , v. 79, p. 209–214, 2003.

NITA, ME ; SECOLI, SR;NOBRE, MRC; ONO-NITA, S. ET AL. **Avaliação de tecnologias em Saúde**. Porto Alegre, 2010.

NOVAES, HILLEGONDA MARIA DUTILH (COORD); SARTORI, A. V. J. S. P. DE. **Avaliação de custo-efetividade para incorporação da vacina pneumocócica conjugada na rotina do programa nacional de imunização (Relatório 1)**. São Paulo, 2009.

O’BRIEN, K. L.; WOLFSON, L. J.; WATT, J. P.; et al. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. **Lancet**, v. 374, n. 9693, p. 893–902, 2009.

OLIVEIRA, L. H. DE; TOSCANO, C. M.; SANWOGOU, N. J.; et al. Systematic documentation of new vaccine introduction in selected countries of the Latin American Region. **Vaccine**, 2013.

ORGANIZAÇÃO MUNICIPAL DE SAÚDE - OMS .Disponível em:
<<http://www.who.int/es>>. Acesso em: 11/9/2010.

ORGANIZATION, W. H. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. .

PEDREIRA, J. N. R. **Emergência de Streptococcus pneumoniae resistente à penicilina em Salvador, Bahia: um estudo epidemiológico e molecular**, 2003. Universidade Federal da Bahia.

PEREIRA, H. **Estudo da correlação entre temperatura corporal e dosagem de óxido nítrico plasmático em pacientes com sepse , sepse grave e choque séptico.**, 2010. Universidade de São Paulo.

PILISHVILI T, LEXAU C, F. M. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. **J Infect Dis**, v. 1, n. 201(1), p. 32–41, 2010.

PNI. SI-PNI Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunização- INFORMAÇÕES ESTATÍSTICAS - COBERTURAS. Disponível em: <<http://pni.datasus.gov.br/>>. Acesso em: 2/5/2013.

POLAND G A. The burden of pneumococcal diseases: the role of conjugate vaccines. **Vaccine**, v. 17, p. 1674–1679, 1999.

PORTO, J. P.; MANTESE, O. C.; ARANTES, A.; et al. Nosocomial infections in a pediatric intensive care unit of a developing country : NHSN surveillance. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 45, n. 4, p. 475–479, 2012.

PRYMULA, R.; PEETERS, P.; CHROBOK, V.; et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: A randomised double-blind efficacy study. **Lancet**, v. 367, n. 9512, p. 740–748, 2006.

RIBEIRO RA; CRUZ LN; POLANCZYK CA. Avaliação Crítica de Estudos de Custo-Efetividade. In: Artmed (Ed.); **Avaliação de tecnologias em saúde - evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. p.402–415, 2010. Porto Alegre.

ROSA, G.; MORETTI, F.; PEREIRA, J. L. Vacina pneumocócica : histórico , indicações clássicas e efeitos indiretos . **Revista Pulmão RJ**, v. 16, n. 2-4, p. 91–96, 2006.

ROSÁRIO, N. A; GRUMACH, A. S. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. **Jornal de pediatria**, v. 82, n. 5 Suppl, p. S181–8, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17136294>>. Acesso em: 29/4/2013.

ROVERS, M. M.; GLASZIOU, P.; APPELMAN, C. L.; et al. Antibiotics for acute otitis media: a meta-analysis with individual patient data. **Lancet**, v. 368, n. 9545, p. 1429–35, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17055944>>. .

SARTI FM; CYRILLO DC. Avaliação de custos em projetos de economia da saúde. In: S. et al Nita, ME ; Secoli, SR;Nobre, MRC; Ono-Nita (Ed.); **Avaliação de tecnologias em saúde - evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. p.316–329, 2010. Porto Alegre: Artmed.

SARTORI, A. M. C.; SOÁREZ, P. C. DE; NOVAES, H. M. D. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. **Journal of epidemiology and community health**, v. 66, n. 3, p. 210–7, 2010.

SILVA, L. K. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde : a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS Technology assessment and cost-effectiveness analysis in health care : the adoption of technologies and the develop. **Ciências e Saúde Coletiva**, v. 8, n. 2, p. 501–520, 2003a.

SILVA, L. K. Avaliação tecnológica e análise custo-efetividade em saúde: a incorporação de tecnologias e a produção de diretrizes clínicas para o SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, 2003b.

SINHA, A.; CONSTENLA, D.; VALENCIA, J. E.; et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. **Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health**, v. 24, n. 5, p. 304–13, 2008.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; OTORRINOLARINGOLOGIA, D. DE; E, A. B. DE O.; DE, C. C.-F.-A.; PEDIATRIA, O. Otite Média Aguda na Infância: Tratamento. Disponível em: <http://www.telessaudebrasil.org.br/lildbi/docsonline/4/6/064-Otite_Media_Aguda_Infancai_Tratamento.pdf>. Acesso em: 17/11/2012.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. Diretrizes brasileiras em pneumonia adquirida na comunidade em pediatria - 2007. **J Bras Pneumol.**, v. 33, n. 1, p. 31–49, 2007.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Pneumonia Adquirida na Comunidade na Infância**. 2011.

SWINDLE R, LUKAS CV, MEYER DA, BARNETT PG, H. A. Cost analysis in the department of veterans affairs: consensus and future directions. **Med Care**, v. 37, n. Va, p. AS3–AS8, 1999.

TAN, S. S. **Microcosting in Economic Evaluations- Issues of accuracy, feasibility, consistency and generalisability**. Rotterdam: Optima Grafische Communicatie, 2009.

TECHASAENSIRI C, MESSINA AF, K. K. ET AL. Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas. **Pediatr Infect Dis J.**, v. 29, n. 4, p. 294–300, 2010.

TEICH VD; TEICH NLS. Tópicos Avançados em Modelagem Econômica em Saúde. **Avaliação de tecnologias em saúde - evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. p.385–401, 2010. Porto Alegre: Artmed.

TOSCANO, C. M. **Análise de custo-efetividade do programa nacional de rastreamento para diabetes mellitus no Brasil**. Porto Alegre: UFRGS, 2006. 152 f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Programa de Pós-Graduação Medicina: Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2006.

VALENTIM, J. **Avaliações econômicas de programas de vacinações: as estimativas de custos em intervenções preventivas**, 2009. Faculdade de Medicina. Universidade de São Paulo.

VALENZUELA, M. T.; O'LOUGHLIN, R.; LA HOZ, F. DE; et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. **Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health**, v. 25, n. 3, p. 270–9, 2009.

VANNI T; LUZ, PM; RIBEIRO, RA; NOVAES, HMD; POLANCZYK, C. Avaliação econômica em saúde : aplicações em doenças infecciosas Economic evaluation in health : applications in infectious diseases. **Cad Sa**, v. 25, n. 12, p. 2543–2552, 2009.

VELÁSQUEZ ORELLANO, E. R.; TORRES LUNA, N.; HORNA QUINTANA, G.; et al. Sensibilidad antibiótica de Streptococcus pneumoniae en portadores nasofaríngeos en niños sanos menores de un año en Lima, Perú. **Acta méd. peruana**, v. 25, n. 3, p. 148–152, 2008.

VESIKARI T, WY SOCK J, C. B. Immunogenicity of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Compared to the Licensed 7vCRM Vaccine. **Pediatr Infect Dis J**, v. 28, p. S66–S76, 2009.

VESPA, G.; CONSTENLA, D. O.; PEPE, C.; et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. **Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health**, v. 26, n. 6, p. 518–28, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20107706>>. .

VIEIRA AC, GOMES MC, ROLO FILHO M, EUDES FILHO J, BELLO EJ, DE F. R. Streptococcus pneumoniae: a study of strains isolated from cerebrospinal fluid. **J. Pediatr (Rio Janeiro)**, v. 83, p. 71–78, 2007.

WALKER, D. G.; HUTUBESSY, R.; BEUTELS, P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. **Vaccine**, v. 28, n. 11, p. 2356–2359, 2010.

WASHINGTON, D. C.; SANITARIA, V.; INTERNACIONALES, R. S. **Informe Regional de SIREVA II , 2010 : Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de**. 2011.

WEINBERGER, D. M.; TRZCINSKI, K.; LU, Y. J.; et al. Pneumococcal capsular polysaccharide structure predicts serotype prevalence. **PLoS Pathogens**, v. 5, n. 6, 2009.

WEINSTEIN, M.C.; MANNING JR, W. J. Theoretical issues in cost-effectiveness analysis. **Journal of Health Economics**, v. 16, p. 121–128, 1997.

WHITNEY CG, FARLEY MM, HADLER J, HARRISON LH, B. N.; LYNFIELD R. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. **N Engl J Med**, v. 348, p. 1737–1746, 2003.

WHYTE/PFIZER. Vacina Pneumocócica Conjugada 13-valente. ,2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position Paper. **WER**, v. 82, n. 12, p. 93–104, 2007.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Who Expert Committee on Biological Standardization. **World Health Organ Tech Rep Ser.**, v. 927, p. 92–98, 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Immunization Data. 2008. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/newsroom/Global_Immunization_Data.pdf>. .

WYETH INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA. vacina pneumocócica 13-valente (conjugada). ,2013. EUA. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10025292013&pIdAnexo=1881834>. Acesso em: 16/11/2014.

YEH, S. H.; GURTMAN, A.; HURLEY, D. C.; et al. **Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers.** 2010.

APÊNDICE

APÊNDICE 1- Instrumento de pesquisa aplicado no estudo da Pneumonia Adquirida na Comunidade (PAC) hospitalizada

Caracterização do paciente

| | |
|---|-----------------------------------|
| Centro Participante: | Prontuário: |
| Nome da Criança: | Peso: |
| Sexo: () masc. () fem. | Data de nascimento: |
| Nome da mãe: | |
| Convênio: ()SUS ()IPASGO ()UNIMED ()PARTICULAR () _____ | |
| Diagnóstico 1: | CID 1: |
| Diagnóstico 2: | CID 2: |
| Data da internação: / /20 | Data da alta: / /20 |
| UTI: () sim () não | Data internação UTI: |
| Data alta UTI: | |
| Confirmação pneumonia: () clínica () radiológica | |
| Gravidade: () Ambulatorial () Grave/Internado () Muito Grave/UTI | |
| Desfecho: () alta () transferência () óbito | |
| Celular 1: | Operadora: |
| Celular 2: | Operadora: |

Custos indiretos

| | |
|--------------------------|--|
| Acompanhante | () mãe () pai () irmão () outro |
| Profissão | |
| Dias de trabalho perdido | () |
| Salário bruto mensal | |
| Deslocamento/Transporte | () ônibus () táxi () carro () moto |
| | |

Custos diretos

| Antibiótico ()Sim ()Não | Apresentação | Posologia | Dias de administração | Total de doses |
|---------------------------|--------------|-------------|-----------------------|-----------------|
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| Nebulização | Qtd/dia | Data início | Data fim | Total realizada |
| SF (____mL) | | | | |
| Berotec (_____ gts) | | | | |

| | | | | |
|-----------------------------|--|--|--|--|
| Atrovent (----- gts) | | | | |
| | | | | |
| | | | | |
| Exames laboratoriais | | () hemograma completo () _____ | | |
| | | | | |
| | | | | |
| Exames de imagem | | () raio-X Quantos: | | |
| Consultas | | () pediatra () especialista () _____ | | |
| Outros: | | | | |

Data da coleta de dados: _____

Custos indiretos

| | |
|--------------------------|--|
| Acompanhante | () mãe () pai () irmão () outro |
| Profissão | |
| Dias de trabalho perdido | () |
| Salário bruto mensal | |
| Deslocamento/Transporte | () ônibus () táxi () carro () moto |

Custos diretos

Antibioticoterapia

| Medicamento | Apresentação | Posologia | Dias de administração | Total de doses |
|--|--------------|-----------|-----------------------|----------------|
| Beta lactâmico | | | | |
| ▪ Amoxicilina | | | | |
| ▪ Amoxicilina+clav | | | | |
| ▪ Ampicilina | | | | |
| ▪ 3ª geração (Ceftriaxona) | | | | |
| ▪ Cefalosporina 4ª geração (Cefepime) | | | | |
| Oxacilina | | | | |
| | | | | |

| | | | | |
|--------------------|--|--|--|--|
| Macrolídeos | | | | |
| ▪ Azitromicina | | | | |
| ▪ Claritromicina | | | | |
| ▪ Eritromicina | | | | |
| Outros | | | | |
| ▪ | | | | |
| ▪ Vancomicina | | | | |
| ▪ | | | | |

Outros medicamentos

| Medicamento | Apresentação | Posologia | Dias de administração | Total de doses |
|--------------------------|--------------|-----------|-----------------------|----------------|
| Antitérmicos | | | | |
| ▪ Dipirona | | | | |
| ▪ Tylenol | | | | |
| ▪ | | | | |
| Protetor gástrico | | | | |
| ▪ Omeprazol | | | | |
| ▪ Plamet (bromoprida) | | | | |
| ▪ Ranitidina (label) | | | | |
| ▪ | | | | |
| Corticóide | | | | |
| ▪ Flebocortid | | | | |
| ▪ Prednisolona | | | | |
| ▪ | | | | |
| Outros | | | | |
| ▪ Sorine/Rinossoro | | | | |
| ▪ Rinofluimucil | | | | |
| ▪ | | | | |

Oxigenoterapia

| Método usado | FiO ₂ inicial | L/Min | Data início | L/Min | Data fim | FiO ₂ final | Observação |
|---------------|--------------------------|-------|-------------|-------|----------|------------------------|------------|
| Cateter nasal | | | | | | | |
| Capacete | | | | | | | |
| Tenda | | | | | | | |
| Máscara | | | | | | | |
| CPAP | | | | | | | |
| BIPAP | | | | | | | |

Nebulização

| Medicamento | Qtd/dia | Data início | Data fim | Total realizada | Observação |
|--------------------|---------|-------------|----------|-----------------|------------|
| SF (___mL) | | | | | |
| Berotec (___gts) | | | | | |
| Atrovent (___gts) | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Procedimentos

| | | | |
|-------------------|---------|---------|--|
| Drenagem de tórax | () sim | () não | |
| Punção pleural | () sim | () não | |
| | | | |

Monitoramento - UTI

| | | | |
|------------------------------------|---------|---------|--|
| Oxímetro de pulso | () sim | () não | |
| Monitor cardíaco | () sim | () não | |
| Cateterização venosa central (CVC) | | | |

Oxigenoterapia

| Método usado | FiO ₂ inicial | L/Min | Data início | L/Min | Data fim | FiO ₂ final | Observação |
|---------------|--------------------------|-------|-------------|-------|----------|------------------------|------------|
| Cateter nasal | | | | | | | |
| Capacete | | | | | | | |
| Tenda | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|----------------------------|--|--|--|--|--|--|--|
| Máscara simples | | | | | | | |
| CPAP | | | | | | | |
| BIPAP | | | | | | | |
| Ventilação Mecânica | | | | | | | |

Exames de imagem

| | | | |
|------------------|------------------|------------------|----------------------------------|
| Raio-X tórax | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| Tomografia | () s/ contraste | () c/ contraste | Tipo: _____ Quantidade: _____ |
| Ultrassonografia | () sim | () não | Quantidade: _____ |
| | | | |

Exames laboratoriais

| | | | |
|------------------------|---------|---------|-------------------------|
| Sangue | | | |
| ▪ Hemograma completo | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ PCR | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ Gasometria | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ Coagulograma | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ Gram | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ Cultura | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ Antibiograma | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| | | | |
| ▪ Sódio | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ Potássio | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ Cálcio | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ Magnésio | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| Líquido Pleural | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ Gram | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ Cultura | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ Antibiograma | () sim | () não | () quantidade/episódio |

| | | | |
|---|---------|---------|-------------------------|
| ▪ | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| ▪ | () sim | () não | () quantidade/episódio |
| | | | |

Acompanhamento / RH

| | | | |
|-----------------------------------|---------|---------|-------------------|
| Enfermeiro | () sim | () não | () n° de visitas |
| Técnico ou auxiliar de enfermagem | () sim | () não | () n° de visitas |
| Pediatra | () sim | () não | () n° de visitas |
| Especialista | | | |
| Infectologista | () sim | () não | () n° de visitas |
| Intensivista | () sim | () não | () n° de visitas |
| Pneumologista | () sim | () não | () n° de visitas |
| Fisioterapeuta | () sim | () não | () n° de visitas |
| Nutricionista | () sim | () não | () n° de visitas |
| | () sim | () não | () n° de visitas |

Data da coleta de dados: _____

Custos indiretos

| | |
|--------------------------------|---|
| Acompanhante | () mãe () pai () irmão () outro |
| Profissão | |
| Dias de trabalho perdido | () |
| Salário bruto mensal | |
| Deslocamento/Transporte (tipo) | () ônibus () táxi () carro () moto () _____ |
| Média de deslocamentos | |

Custos diretos

| Antibióticos | | Posologia/ dias de tratamento | | |
|--------------|--------------|-------------------------------|-----------------------|----------------|
| Antibiótico | Apresentação | Posologia | Dias de administração | Total de doses |
| | | | | |
| | | | | |
| | | | | |

| Nebulização | Qtd/dia | Data início | Data fim | Total realizada |
|-----------------------------|---------|---|----------|-----------------|
| SF (____mL) | | | | |
| Berotec (____ gts) | | | | |
| Atrovent (____gts) | | | | |
| | | | | |
| Exames laboratoriais | | <input type="checkbox"/> hemograma completo <input type="checkbox"/> _____ | | |
| | | | | |
| Exames de imagem | | <input type="checkbox"/> raio-X | | |
| Consultas | | <input type="checkbox"/> pediatra <input type="checkbox"/> pneumologista <input type="checkbox"/> _____ | | |
| Fisioterapia | | <input type="checkbox"/> quantidade de seções | | |
| | | | | |

Data da coleta de dados: _____

ANEXOS

ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA

| | | |
|--|---|---|
|  | <p>SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO ESPORTE UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS HOSPITAL DAS CLÍNICAS COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL</p> |  |
| PROTOCOLO CEPMHA/HC/UFG N° 174/09 | | Goiânia, 10/12/2009 |
| INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL: <u>Doutoranda: Luciana Leite Pineli Simões</u> Orientadora: <u>Prof. Ana Lúcia Sampaio Sgambatti de Andrade</u> | | |
| TÍTULO: <u>"Custo-efetividade da implantação universal da vacina pneumococcica conjugada no Brasil"</u> | | |
| Área Temática: <u>Grupo III</u> Local de realização: <u>Secretaria do Estado da Saúde de Goiás</u> | | |
| <p>Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, analisou e <u>aprovou</u> o projeto de pesquisa acima referido, juntamente com os documentos apresentados e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.</p> | | |
| <p>Informamos que <u>não há</u> necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.</p> | | |
| <p>Após início do estudo, o pesquisador responsável deverá <u>encaminhar ao CEPMHA/HC/UFG, relatórios semestrais</u> do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões).</p> | | |
| <p>O CEPMHA/HC/UFG pode, a qualquer momento, fazer escolha aleatória de estudo em desenvolvimento para avaliação e verificação do cumprimento das normas da Resolução 196/96 (<i>Manual Operacional Para Comitês de Ética em Pesquisa - Item 13</i>)</p> | | |
| <p style="text-align: center;"> Farm. José Mário Coelho Moraes Coordenador do CEPMHA/HC/UFG</p> | | |
| <p style="text-align: center;"><small>PRATUBA S/N - SEDE DAS CLÍNICAS - HOSPITAL DAS CLÍNICAS - 74605-900 - FONE: 3209.8110 - FAX: 3209.8420 GOIÂNIA - GOIÁS</small></p> | | |