Alvaro Mitsunori Nishikawa

**Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica da vacinação
universal em adultos acima de 60 anos de idade com a vacina pneumocócica
polissacarídea 23-valente**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Medicina Preventiva
Orientadora: Profa. Dra. Patrícia Coelho de Soárez

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nishikawa, Alvaro Mitsunori
Revisão sistemática de estudos de avaliação
econômica da vacinação universal em adultos acima de
60 anos de idade com a vacina pneumocócica
polissacarídea 23-valente / Alvaro Mitsunori
Nishikawa. -- São Paulo, 2018.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Medicina Preventiva.
Orientadora: Patrícia Coelho de Soárez.

Descritores: 1.Vacinas pneumocócicas 2.Avaliação
de tecnologia biomédica 3.Idosos 4.Revisão
sistemática 5.Análise custo-utilidade 6.Análise de
custo-efetividade 7.Vacina polissacarídea 23-valente

USP/FM/DBD-228/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

Dedico esta dissertação aos meus avós, Seiichi Nishikawa, Sumi Nishikawa, Akira Matsumoto e Kimiko Matsumoto, que saíram de sua terra natal e batalharam muito para que seus netos tivessem sucesso, honra e orgulho de suas escolhas.

A minha mãe, Kayoko Matsumoto, por sempre exigir o meu melhor e pela ajuda incondicional.

A minha mestra Tamie Kitahara, pelos ensinamentos de vida e pela dedicação que sempre teve comigo.

Ao mestre Tadashi Komesu, que com muita energia positiva sempre me ensinou que devemos seguir em frente, na alegria e na tristeza.

Agradecimentos

Durante o período do mestrado, foram muitas as alegrias e tristezas, assim como acontece em toda nossa existência. Nesta caminhada, sempre contei com o apoio de diversas pessoas, que doaram o que tinham de si para tornar mais esse passo possível.

Meus sinceros votos de agradecimento à professora Dra. Patrícia Coelho de Soárez, minha orientadora, por todo o profissionalismo, paciência e compreensão ao longo deste percurso. Agradeço com toda sinceridade, pelo seu tempo e entusiasmo, mesmo em momentos difíceis, e por sempre me aguardar com um sorriso em cada etapa do projeto.

À professora Dra. Ana Marli Christovan Sartori, pelo apoio incondicional e ensinamentos.

À Giulia Marcelino Mainardi, pelo importante trabalho e parceria como segunda revisora do presente estudo.

Aos alunos do grupo, Tania Yuba, Juliana Kodaira Viscondi e Roseli Fernandes, pela companhia e momentos de descontração, que possibilitaram a jornada ser mais leve e divertida.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª Ed. São Paulo: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

LISTA DE FIGURAS	8
LISTA DE QUADROS E TABELAS.....	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
RESUMO.....	12
ABSTRACT.....	14
1. INTRODUÇÃO.....	17
1.1. Doença pneumocócica – Síndromes clínicas	17
1.2. Epidemiologia.....	19
1.3. Doença pneumocócica em idosos	21
1.4. Sorotipos.....	22
1.5. Impacto econômico	24
1.6. Estratégias de prevenção	24
1.7. Tecnologia - vacinas pneumocócicas.....	25
1.7.1. Vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente.....	26
1.7.2. Vacinas conjugadas	27
1.8. Programas de vacinação e incorporação das vacinas no mundo	28
1.9. Eficácia da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente	30
1.10. Proteção indireta	34
2. JUSTIFICATIVA	38
3. OBJETIVOS.....	41
3.1. Objetivo geral	41
3.2. Objetivos específicos	41
4. MÉTODOS	43
4.1. Protocolo e registro	43
4.2. Definição dos critérios de elegibilidade.....	43
4.3. Métodos de pesquisa para identificação dos estudos	44

4.4.	Recuperação e gerenciamento da busca	45
4.5.	Documentação da busca	46
4.6.	Seleção dos estudos.....	46
4.7.	Extração dos dados	47
4.8.	Conversão e ajuste da inflação das medidas sumárias.....	49
4.9.	Avaliação da qualidade do relato dos estudos de avaliação econômica	50
4.10.	Síntese de dados.....	52
5.	ASPECTOS ÉTICOS	54
6.	RESULTADOS	56
6.1.	Descrição dos estudos	56
6.2.	Estudos incluídos	58
6.3.	Características metodológicas dos estudos incluídos.....	59
6.4.	Estimativas de carga da doença	60
6.5.	Estratégias, cobertura e eficácias vacinais	61
6.6.	Proteção de rebanho da vacinação pneumocócica conjugada em crianças.....	62
6.7.	Estimativas de custo e razões de custo-efetividade incremental	63
6.8.	Análise de sensibilidade	64
6.9.	Avaliação da qualidade do relato dos estudos de avaliação econômica	78
7.	DISCUSSÃO.....	83
7.1.	Estimativas de carga da doença	84
7.2.	Efetividade/eficácia da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente	85
7.3.	Proteção de rebanho	87
7.4.	Qualidade do relato dos estudos de avaliação econômica.....	89
8.	CONCLUSÃO.....	91
9.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	94

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Classificação da doença pneumocócica.....	20
Figura 2. Distribuição dos sorotipos prevalentes no Brasil coletados em 2014	25
Figura 3. Fluxograma da seleção de estudos da revisão.....	59
Figura 4. Qualidade do relato das avaliações econômicas em saúde completas por item do <i>checklist</i> CHEERS (n=27).	81
Figura 5. Porcentagem de itens do <i>checklist</i> CHEERS alcançados para cada estudo incluído na revisão sistemática.....	80
Figura 6. Porcentagem de itens do <i>checklist</i> do CHEERS relatados por grupos de estudos estratificados pela data de publicação.	81

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1. Resumo dos dados extraídos dos artigos selecionados	48
Quadro 2. Critérios de avaliação da qualidade metodológica do relato das avaliações econômicas segundo o CHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards).	50
Tabela 1. Sorotipos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> incluídos nas vacinas pneumocócicas comercializadas.	26
Tabela 2. Comparação entre a vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente VPP23 e a vacina pneumocócica conjugada 13-valente VPC13	28
Tabela 3. Características gerais dos estudos de avaliação econômica da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23)	66
Tabela 4. Definições das síndromes clínicas adotadas e desfechos avaliados nos estudos de avaliação econômica da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23).....	68
Tabela 5. Estratégias, cobertura e eficácias vacinais adotadas nos estudos de avaliação econômica da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23).....	70
Tabela 6. Custos incluídos nos estudos de avaliação econômica da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23).	73
Tabela 7. RCEI dos estudos de avaliação econômica da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23), segundo perspectiva e fonte de financiamento, em dólares internacionais (I\$) de 2015.....	76

LISTA DE ABREVIATURAS

ACIP – *US Advisory Committee on Immunization Practices*

ACB – Análise de custo-benefício

ACC – Análise de custo-consequência

ACE – Análise de custo-efetividade

ACU – Análise de custo-utilidade

BIREME - Biblioteca Regional de Medicina

CDC – *Center for Diseases Control and Prevention*

CHEERS – *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*

CRD – *Centre for Reviews and Dissemination*

DP – Doença pneumocócica

DPI – Doença pneumocócica invasiva

EMBASE - *Excerpta Medica database*

EMA – *European Medicines Agency*

ECR – Ensaio clínico randomizado

FDA – *Food and Drug Administration*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IPCA – Índice Nacional de Preços ao Consumidor

JBES – Jornal Brasileiro de Economia da Saúde

JVCI – *Joint Committee on Vaccination and Immunization*

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

LYG – *Life years gained*

MEDLINE - *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online*

MP – Meningite pneumocócica

MS – Ministério da Saúde

MSD – Merck Sharp Dohme

NHS EED – *National Health Service Economic Evaluation Database*

OMS – Organização Mundial da Saúde

OPAS – Organização Pan-Americana da Saúde

PAC – Pneumonia adquirida na comunidade

PNI – Programa Nacional de Imunização

PP – Pneumonia pneumocócica

PPB – Pneumonia pneumocócica bacterêmica

PPNB – Pneumonia pneumocócica não-bacterêmica

PPP – Paridade do poder de compra

PROSPERO – *International Prospective Register of Systematic Reviews*

PS – Polissacarídeos

QALY – *Quality Adjusted Life Years*

SIREVA – Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes Bacterianos Responsáveis pela Pneumonia e Meningites

SP – Sepsis pneumocócica

VPC7 – Vacina pneumocócica conjugada 7-valente

VPC10 – Vacina pneumocócica conjugada 10-valente

VPC13 – Vacina pneumocócica conjugada 13-valente

VPP – Vacina pneumocócica polissacarídea

VPP23 – Vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente

RESUMO

Nishikawa AM. *Revisão sistemática de estudos de avaliação econômica da vacinação universal em adultos acima de 60 anos de idade com a vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente* [dissertação].

São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: Infecções causadas por *Streptococcus pneumoniae* são uma das maiores causas de morbidade e mortalidade no mundo, particularmente em países em desenvolvimento, gerando um impacto clínico e econômico significativo. Crianças com menos de dois anos de idade, adultos com mais de 60 anos e pessoas com condições crônicas são as populações mais afetadas. Devido ao aumento da resistência a antibióticos e do impacto crescente das consequências da doença, vem sendo discutida a prevenção primária por meio das vacinas antipneumocócicas como uma das estratégias de saúde pública mais eficaz na redução da carga da doença. **OBJETIVO:** Revisar sistematicamente e avaliar a qualidade do relato dos estudos de avaliação econômica da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente em idosos, com o intuito de comparar as diferentes estratégias metodológicas adotadas pelos estudos publicados e discutir os parâmetros e premissas que possam ter influenciado os resultados dos modelos econômicos. **MÉTODOS:** Pesquisou-se nas bases de dados eletrônicas *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (via PubMed), *Excerpta Medica database*, *Cochrane reviews*, *Centre for Reviews and Dissemination Database*, *Web of Science*, *Scopus Citation Index* e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde por avaliações econômicas completas da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente, publicadas até março de 2016. Dois revisores independentes selecionaram artigos relevantes de acordo com critérios de inclusão e exclusão e extraíram seus dados. As principais características dos estudos e métodos (dados clínicos e econômicos, custo e relação de custo-efetividade incremental) foram extraídas e comparadas. Custos foram atualizados para dólar internacional de 2016. **RESULTADOS:** Vinte e sete avaliações econômicas publicadas entre 1980 e 2016 foram incluídas na revisão sistemática, grande parte publicada nos Estados Unidos e na Europa. Apenas três estudos foram conduzidos na América Latina (dois no Brasil, um na Colômbia). Soma-se a esse cenário de comparação entre a vacinação e a não vacinação com a vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente, três estudos que também cotejaram a vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente com a conjugada 13-valente. Todos os estudos utilizaram modelos estáticos. A maioria considerou horizonte temporal para toda a vida (44,4%) ou de cinco a seis anos de horizonte (33,3%). Apenas três estudos consideraram a proteção indireta causada pela imunização da vacina pneumocócica conjugada 13-valente em crianças no modelo. Apesar da diversidade de síndromes clínicas incluídas, das diferentes definições de cada síndrome clínica, da variação nas estimativas de eficácia e de coberturas vacinais e dos custos hospitalares e ambulatoriais das doenças pneumocócicas, a maioria dos estudos incluídos apresentou relações de custo-efetividade incremental favoráveis (menos de US\$ 50.000,00 por ano de vida ganho ou por ano de vida ajustado pela qualidade, *Quality Adjusted Life Year*) e algumas vezes econômicas. Nos estudos, a relação de custo-efetividade incremental variou de *cost-saving* a US\$ 84.636,00 por ano de vida ajustado pela qualidade (*Quality Adjusted Life Year*). As estimativas de impacto da doença, a eficácia/efetividade da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente e os efeitos da proteção indireta pela imunização em crianças foram os parâmetros que mais influenciaram os resultados do modelo. Em relação à qualidade do relato dos estudos, as principais limitações foram: descrição clara e completa do resumo, declaração do financiamento do estudo e

declaração dos conflitos de interesse. **CONCLUSÃO:** Esta revisão sistemática revelou que os resultados de custo-efetividade foram variados, de *cost-saving* a não custo-efetivo. Estudos de custo-efetividade bem estruturados da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente que representam a epidemiologia atual e reduzem a incerteza de parâmetros chave, como a eficácia/efetividade da vacina, são extremamente importantes para auxiliar no processo de decisão.

Descritores: vacinas pneumocócicas; avaliação de tecnologia biomédica; idosos; revisão sistemática; análise custo-utilidade; análise de custo-efetividade; vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente.

ABSTRACT

Nishikawa AM. *Systematic review of economic evaluations of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in individuals 60 years of age or older* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

INTRODUCTION: Infections caused by *Streptococcus pneumoniae* are one of the main causes of morbidity and mortality in the world, particularly in developing countries, generating a significant clinical and economic impact. Children under 2 years old, adults ≥ 60 years old and populations with chronic conditions are the most affected populations. Due to the increase in antibiotic resistance and the increase of the disease's consequences, primary prevention of the disease is being discussed with antipneumococcal vaccination as one of the most effective public health strategies in reducing the burden of the disease. **OBJECTIVE:** To systematically review and evaluate the quality of the reported economic evaluation studies of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly immunization with the aim to compare the different methodological strategies adopted by the published studies and discuss the parameters and premises that may have influenced the results of economic models. **METHODS:** It was searched in the electronic databases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed), Excerpta Medica database, Cochrane reviews, Centre for Reviews and Dissemination Database, Web of Science, Scopus Citation Index and Latin-American and Caribbean Health Sciences Literature for full economic evaluations of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine published up to March 2016. Two independent reviewers screened articles according to inclusion and exclusion criterias and extracted the data. Main studies characteristics and methods (clinical and economic data, cost and incremental cost-effectiveness ratio) were extracted and compared. Costs were updated to 2016 International Dollar. **RESULTS:** Twenty seven evaluations published between 1980 and 2016 were included in the systematic review, most of them being published in the United States and Europe. Only three studies were conducted in Latin America (two in Brazil, one in Colombia). In addition to the scenario comparing 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine vaccination to non-vaccination, three studies also compared 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. All studies used static models. The majority considered a lifetime time horizon (44.4%) or from 5 to 6 years of time horizon (33.3%). Only three studies considered the indirect protection from 13-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization in children in the model. Despite the diversity of clinical syndromes included, from the different definitions of each clinical syndrome, the variation in vaccine efficacy and inpatient and outpatient costs for the pneumococcal disease, most of the included studies showed and favorable incremental cost-effectiveness ratio (less than US\$ 50,000.00 per year of life or *Quality Adjusted Life Year*) and sometimes cost-saving. In the evaluations, incremental cost-effectiveness ratio ranged from cost-saving to US\$ 84,636.00/*Quality Adjusted Life Year*. The estimates of disease burden, the efficacy/effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and the effects of herd protection from childhood immunization had most influence on the results. Regarding the study quality, the main limitations were: clear and complete summary description, statement of the study founding source and declaration of conflicts of interest. **CONCLUSIONS:** This systematic review revealed that the cost-effectiveness results have conflicting results, from cost-saving to not cost-effective at all. Well-designed cost-effectiveness studies of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine that represent the current epidemiological scenario and reduce uncertainty related to efficacy/effectiveness are extremely relevant to informing the decision-making process.

Descriptors: pneumococcal vaccines; health technology assessment; aged; systematic review; cost-utility analysis; cost-effectiveness analysis; 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine.

1 INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença pneumocócica – Síndromes clínicas

O *Streptococcus pneumoniae* é um patógeno frequente que ocorre ao redor do mundo e em todas as faixas etárias, sendo uma importante causa de morbimortalidade, principalmente em grupos de risco como crianças com menos de dois anos, adultos com mais de 60 anos e pessoas de qualquer idade portadoras de doenças crônicas ou imunodeficientes [1-4].

As doenças causadas pelo *Streptococcus pneumoniae* podem ser classificadas em invasivas e não-invasivas. A doença pneumocócica invasiva (DPI) é qualquer condição em que o pneumococo é detectado no sangue, fluido cerebrospinal ou qualquer parte do corpo normalmente estéril. Essas condições incluem a pneumonia pneumocócica bacterêmica (PPB), a bacteremia febril e a meningite pneumocócica (MP) (Figura 1). As formas não-invasivas são mais comuns e menos graves e incluem a pneumonia pneumocócica não-bacterêmica (PPNB), otite média e sinusite [5]. A doença pneumocócica (DP) causa aproximadamente dois milhões de mortes no mundo, com um impacto econômico de centenas de bilhões de dólares anualmente [6].

O patógeno é responsável por aproximadamente 30% a 50% dos casos de pneumonia adquirida na comunidade (PAC) no mundo [7, 8] e 35% na América Latina [9], sendo agravada em grupos de risco, principalmente idosos. Uma alta taxa de DPI é observada em idosos, responsáveis por um terço de todas essas doenças, com uma alta taxa de casos fatais [10, 11], constituindo-se em uma das prioridades atuais dentro do campo da saúde pública e para as autoridades sanitárias no mundo [12, 13]. De acordo com estudo de Jackson e colaboradores, 15,5% dos pacientes hospitalizados por pneumonia com idade superior a 80 anos falecem no hospital [14]. Além disso, pacientes com DPI acima de 65 anos necessitam de hospitalização.

Estudos de custo da doença realizados nos Estados Unidos e na Europa relataram que as hospitalizações são responsáveis por 87% a 95% dos custos médicos relacionados [15].

Figura 1. Classificação da doença pneumocócica. Observa-se que, dependendo do tipo de pneumonia, esta pode ser classificada como invasiva (bacterêmica) ou não invasiva (não bacterêmica). Adaptado de Drijkoningen e colaboradores [16].

As PACs podem ser causadas por diversos vírus e bactérias, entre as quais o pneumococo tem grande importância. As pneumonias pneumocócicas (PP) podem ser pneumonia invasiva (bacterêmica ou com isolamento do agente em derrame pleural) ou pneumonia não-invasiva.

No caso da meningite, o pneumococo é um dos agentes mais comuns de meningite purulenta, tanto na criança como no adulto. A MP pode ser letal, mesmo nos casos tratados adequadamente, e frequentemente deixa sequelas nos sobreviventes (surdez, alterações motoras,

convulsões). A bacteremia ocorre em aproximadamente 25% dos casos de pneumonia e em 80% dos casos de MP. Pode ocorrer bacteremia sem foco identificado.

Em relação à otite e à sinusite, o pneumococo é uma das principais causas dessas doenças, principalmente em crianças [2, 17]. Frequentemente, tratam-se de complicações de infecções virais do trato respiratório.

Outras doenças podem ocorrer por meio da disseminação hematogênica, acometendo válvulas cardíacas (endocardite), peritônio (peritonite), ossos (osteomielite), articulações (artrites) e sepse secundária à bacteremia primária, ou ainda, atingindo órgãos específicos. A infecção do sistema nervoso central, pleura ou peritônio pode ocorrer tanto por disseminação local direta, quanto por via hematogênica [18].

1.2. Epidemiologia

Nos Estados Unidos, considerando todas as faixas etárias, a incidência global de DPI foi de 12,8 casos por 100 mil habitantes em 2010. Na Europa, apesar de as taxas variarem bastante entre os diferentes países, relatou-se uma taxa média em 24 países europeus de 4,3 casos por 100 mil indivíduos [19]. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a doença apresenta maiores taxas de incidência e de mortalidade em países em desenvolvimento [20].

Na América Latina, a pneumonia é uma das principais causas de hospitalização e morte em crianças abaixo de cinco anos e adultos acima de 60 anos. Apesar da incidência da pneumonia ser expressiva na região, a doença, em geral, não é de notificação obrigatória,

portanto, apenas estimativas são publicadas. Foram estimados 120 mil casos anuais de PAC na Argentina, 170 mil no Chile e 1,92 bilhão no Brasil [21-23].

A meningite bacteriana é menos comum do que a pneumonia, mas possui alto risco de sequela e letalidade [24]. No Brasil, de 2000 a 2008, a MP representou 11% de todas as meningites bacterianas, com incidência de 9,5 casos por 100 mil habitantes em crianças com menos de um ano. Dados oficiais do país, do mesmo período, registraram 7.129.291 hospitalizações associadas a complicações de PAC, tendo o *Streptococcus pneumoniae* como principal agente etiológico [25].

Além da prevalência significativa da doença pneumocócica, outro problema importante é a resistência bacteriana. De acordo com o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em Atlanta, Estados Unidos, em 30% dos casos graves da doença, a bactéria é totalmente resistente a um ou mais antibióticos. Esta resistência impacta no tratamento e pode resultar em quase 1,2 milhão de novos casos anuais, 19 mil hospitalizações adicionais e sete mil mortes ao ano, gerando um custo associado de US\$ 96 milhões [26]. O próprio órgão enfatiza o uso de vacinas não somente para conter o impacto crescente da doença, como também para reduzir resistência aos antibióticos [26].

Um estudo conduzido em Salvador (Bahia) demonstrou que, em 70 amostras clínicas de crianças e adolescentes, a resistência total do pneumococo a antibióticos foi de 1,43%, enquanto 18,6% das amostras apresentaram resistência intermediária [27]. Dado muito similar foi encontrado em estudo realizado em Uberlândia (Minas Gerais), onde 2,7% das 148 amostras de pacientes de diferentes faixas etárias apresentaram resistência total e 12,8%, resistência intermediária [28].

1.3. Doença pneumocócica em idosos

Os idosos possuem predisposição às infecções pneumocócicas não apenas pela maior frequência de outras comorbidades, mas também pela diminuição do *clearance* mucociliar e da resposta imune devido à imunosenescência [29]. Esse fato é associado à redução da atividade de anticorpos a antígenos capsulares relacionados com o decréscimo da avidéz do IgG e o decréscimo da função dos linfócitos T e fagócitos [30, 31].

As doenças do trato respiratório inferior, nas quais se inclui a PAC, são uma das principais causas de mortalidade no mundo e, anualmente, provocam a morte de 1,6 milhão de adultos maiores do que 59 anos [32]. A incidência global da PAC aumenta drasticamente com a idade, com estimativas de 18,2 por 1.000 pessoas/ano em adultos entre 65 e 69 anos, que saltam para até 52,3 por 1.000 pessoas/ano em idosos com mais de 85 anos [33]. Em um estudo conduzido na Alemanha, a incidência global foi de 2,9 por 1.000 pessoas/ano, aumentando para 7,7 em adultos acima de 60 anos e para 35,8 em adultos acima de 90 anos [34]. Adicionalmente, as taxas de hospitalização de idosos tendem a aumentar. Nos Estados Unidos, registrou-se um crescimento de 20% no período de 1988–1990 a 2000–2002 [33]. No mesmo país, estima-se que, anualmente, ocorram aproximadamente 30 mil casos de DPI e mais de 500 mil casos de PPNB em adultos com 50 anos ou mais, resultando em mais de 25 mil mortes relacionadas à DP [35].

Na América Latina, as doenças do trato respiratório inferior foram a terceira maior causa de morte em 31 países, de 2001 a 2003 [36]. Durante o período de 2000 a 2007, 1.524.376 admissões hospitalares por PAC de adultos com 50 anos ou mais foram registradas no Brasil [9]. De acordo com Novaes e colaboradores [37], 64,8% das hospitalizações por DP foram

causadas pela PP, acometendo principalmente crianças e idosos. Neste último grupo, inclusive, a taxa de letalidade chega a ser de três a cinco vezes maior do que no grupo de até 18 anos.

O impacto da DP poderá aumentar ao longo dos anos, uma vez que a população mundial acima de 60 anos tende a triplicar, de 673 milhões, em 2005, para dois bilhões em 2050 [38]. No contexto brasileiro, temos uma população cada vez mais idosa em razão de uma maior expectativa de vida da população, seguindo a tendência dos países mais desenvolvidos. No censo do IBGE, a quantidade de brasileiros com 60 anos ou mais cresceu 55% entre 2001 e 2011, significando que a terceira idade passou de 15,5 milhões para 23,5 milhões de pessoas em 10 anos. Os dados demonstram que, em 2011, os idosos passaram a representar cerca de 12% da população total, frente aos 9% em 2001; acredita-se que em 2020 seja o sexto país com o maior número de idosos no mundo.

1.4. Sorotipos

O *Streptococcus pneumoniae* possui mais de 90 sorotipos e, mundialmente, 20 sorotipos são responsáveis por 80% das DPI, embora sua prevalência varie de acordo com a região [39]. Um pequeno número de cepas resistentes (sorotipos 14, 23F, 6B, 6A, 9V, 15A, 19F e 19A) vem se espalhando, apresentando um perfil particular de alta taxa de não suscetibilidade à penicilina e multirresistência [40].

Dados sobre a prevalência dos sorotipos no Brasil podem ser obtidos de relatórios do Sistema de Redes de Vigilância dos Agentes Responsáveis por Pneumonia e Meningites Bacterianas (SIREVA). Essa rede de vigilância laboratorial passiva foi instituída em 1993 com patrocínio da Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) e do Ministério da Saúde (MS), com o propósito de criar um banco de material biológico associado a uma informação

epidemiológica e de carga da doença (como sorotipagem e resistência *in vitro* dos patógenos), para auxiliar as autoridades nacionais na tomada de decisão [41, 42]. O programa é uma vigilância laboratorial na qual são analisadas características laboratoriais como sorotipo e padrão de resistência *in vitro* das cepas das bactérias recuperadas por centros distribuídos pelo país, com maior concentração no Estado de São Paulo.

Desde 2004, o programa ampliou seu espectro para incluir outras bactérias (*Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* em adição ao pneumococo) e outros países (aproximadamente 20 países fazem parte da iniciativa) [24, 41-43]. Os últimos dados publicados para a DP no Brasil (2014) estão apresentados na Figura 2.

Figura 2. Distribuição dos sorotipos prevalentes no Brasil coletados em 2014. Fonte: SIREVA [43]

Com exceção do grupo denominado “outros”, pode-se observar que os sorotipos mais frequentes em crianças menores de cinco anos foram os sorotipos 3, 12F e 19A, respectivamente. Já entre os idosos, nota-se uma grande porcentagem de sorotipos 3 e 19A.

1.5. Impacto econômico

A DP acarreta um alto impacto econômico ao sistema de saúde. Nos Estados Unidos, a DP resultou em um gasto total direto de aproximadamente US\$ 3,5 bilhões [44]. Na Europa, os gastos relacionados à PAC são estimados em US\$ 10,1 bilhões, com um terço relacionado a custos indiretos, como, por exemplo, a perda de produtividade [16].

Com o crescimento mundial da população idosa e o aumento da resistência bacteriana, os custos da DP provavelmente aumentarão globalmente. Um estudo que utilizou um modelo analítico para estimar os gastos futuros com PP nos Estados Unidos concluiu que os custos anuais com a doença aumentarão US\$ 2,5 bilhões anualmente [45]. Outro estudo, também norte-americano, modelou os gastos com a DP apenas em adultos com 50 anos ou mais e os resultados foram significativamente maiores: US\$ 3,7 bilhões e US\$ 1,8 bilhão com custos diretos e indiretos, respectivamente [35].

No Brasil, estudos de custo e impacto econômico da doença pneumocócica são escassos e variáveis. Nos poucos disponíveis, os custos por hospitalização em idosos variaram de R\$ 579,00 a R\$ 20.079,00 para meningite; R\$ 326,00 a R\$ 18.800,00 para pneumonia; e R\$ 706,00 a R\$ 53.524,00 para bacteremia, nos sistemas público e privado, respectivamente [46, 47].

1.6. Estratégias de prevenção

Por muitos anos, o controle das infecções pneumocócicas teve como foco a identificação e o tratamento antimicrobiano; porém, apesar de reduzir de forma eficaz as consequências da doença, apresenta baixo impacto na sua carga global [48]. Adicionalmente, a resistência do

Streptococcus pneumoniae aos antimicrobianos atualmente utilizados vem crescendo e se tornando um problema mundial, implicando maior dificuldade e até falha do tratamento, gerando substanciais impactos clínico e econômico ao sistema de saúde [48].

Hoje, as vacinas são as principais ferramentas disponíveis para a prevenção de doenças causadas pelo *Streptococcus pneumoniae*, justificando a realização, nas últimas décadas, de vários estudos com o objetivo de avaliar a eficácia/efetividade e o custo-efetividade das vacinas pneumocócicas [49]. Atualmente, os principais grupos de vacinação antipneumocócica são crianças com até dois anos de idade, idosos e pessoas com comorbidades.

Entretanto, a alteração do sistema imune na população idosa vem fazendo com que a resposta imune seja menor e os efeitos da vacinação sejam insuficientemente precisos neste grupo, que mais necessita de imunização [50]. Por esse motivo, é importante o foco em medidas de prevenção contra a DP, especialmente em grupos mais vulneráveis como os idosos.

1.7. Tecnologia - vacinas pneumocócicas

Atualmente, duas vacinas pneumocócicas estão disponíveis para uso em adultos: a vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23) e a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13), licenciada em 2010 para crianças e, recentemente, aprovada para a prevenção de doenças pneumocócicas invasivas na população acima de 50 anos, pelo *Food and Drug Administration* (FDA) e pela *European Medicines Agency* (EMA). Também existe a vacina pneumocócica conjugada 10-valente (VPC10), que está licenciada para crianças a partir de dois meses até cinco anos e é utilizada na imunização de rotina de crianças no Programa Nacional de Imunização (PNI) desde 2010 [49, 51].

Tabela 1 - Sorotipos de *Streptococcus pneumoniae* incluídos nas vacinas pneumocócicas comercializadas.

VACINA	SOROTIPOS																							
	4	9V	6B	14	18C	19F	23F	1	5	7F	3	6A	19A	2	8	9N	10A	11A	12F	15B	17F	20	22F	33F
VPC10	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X														
VPC13	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X											
VPP23	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

1.7.1. Vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente

A VPP23 é constituída de antígenos polissacarídeos capsulares dos 23 sorotipos do *Streptococcus pneumoniae* mais frequentemente isolados, responsáveis por aproximadamente 90% de todas as infecções na população adulta [52]. No desenvolvimento da vacina, dados sobre sorotipos prevalentes de diferentes países, incluindo o Brasil, foram considerados.

A vacina é licenciada nos Estados Unidos e no Canadá desde 1983, sendo indicada para a população de adultos acima de 60 anos, crianças maiores de dois anos e adolescentes e adultos portadores de doenças crônicas [53]. Essa vacina não é efetiva em crianças menores de dois anos por ser formulada com polissacarídeos purificados [54, 55]. Crianças não têm resposta imunológica adequada a antígenos polissacarídicos. Resposta contra os principais sorotipos pediátricos após a vacina polissacarídea é observada somente após os dois anos de idade [54, 56, 57].

A VPP23 tem sido extensivamente utilizada em países desenvolvidos com o objetivo de proteger a população maior de dois anos com maior vulnerabilidade ao pneumococo. No Brasil, as vacinas comercializadas atualmente são: PNEUMOVAX® 23 (Merck Sharp Dohme, Estados Unidos) e PNEUMO 23® (Sanofi, França). Ambas administradas por meio de injeção intramuscular ou subcutânea.

1.7.2. Vacinas conjugadas

Com a baixa imunogenicidade da vacina polissacarídea em crianças com menos de dois anos, somada à alta morbimortalidade infantil por DP, o interesse no desenvolvimento de formulações vacinais mais efetivas foi retomado na década de 1990, com a introdução de novas tecnologias nos moldes da vacina conjugada para o *H. influenzae* sorotipo b [58].

Diferentemente da vacina polissacarídea, a vacina conjugada resulta na produção de células B de memória, produzindo um efeito mais sustentável a longo prazo [59]. As vacinas conjugadas consistem de polissacarídeos ligados a proteínas carreadoras, e são indicadas para imunização universal de crianças a partir de dois meses. Atualmente, há duas formulações de vacinas pneumocócica conjugadas: 10-valente, licenciada para crianças até os cinco anos, e 13-valente.

Devido à boa resposta da vacina conjugada em crianças, foi proposto seu uso na população adulta. Inicialmente, a baixa cobertura dos sorotipos da vacina pneumocócica 7-valente (VPC7) foi um entrave; mas, a melhor cobertura da VPC13 mostrou-se uma solução razoável para o uso em adultos [60, 61].

Em 2011, o FDA aprovou o uso da VPC13 na prevenção de doença pneumocócica em adultos com 50 anos ou mais [62]. Em agosto de 2014, nos Estados Unidos, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIPA), do CDC, alterou a recomendação da vacinação em idosos, recomendando a vacinação de adultos com 65 anos ou mais com a VPC13 e a VPP23, com base em estudo randomizado que demonstrou a eficácia da VPC13 em aproximadamente 85 mil idosos [62, 63]. A Tabela 2 faz uma comparação entre as duas vacinas.

Tabela 2 - Comparação entre a vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23) e a vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13)

	VPP23	VPC13
Características	Vacina inativada composta por antígenos polissacarídeos da capsula polissacarídea	Vacina inativada composta por antígenos polissacarídeos da capsula bacteriana, conjugados com proteínas carreadoras (CRM197 – mutante não tóxica da toxina diftérica)
Fortalezas	<p>Maior cobertura de sorotipos</p> <p>Longo histórico de utilização</p>	<p>Imunidade dependente de células T</p> <p>Estimula memória imunológica</p> <p>Quando usada na imunização infantil, resulta em proteção de rebanho</p>
Fraquezas	Falta de memória imunológica	<p>Menor cobertura de sorotipos</p> <p>Menor evidência clínica e econômica</p>

Adaptado de Namkoong e colaboradores [64]

1.8. Programas de vacinação e incorporação das vacinas no mundo

Nos Estados Unidos, a recomendação inicial do ACIP era de uma dose única da VPP23 em todas as pessoas com 65 anos ou mais. Adicionalmente, para adultos de 19 a 64 anos, a vacina era recomendada para imunossuprimidos ou imunocompetentes com doenças crônicas como alcoolismo, diabetes, insuficiência renal; fumantes; ou indivíduos com implantes cocleares ou fistula liquórica [65]. Recentemente, após a revisão dos resultados do estudo CAPIITA [63, 66], o ACIP passou a recomendar a vacinação com VPC13 seguida da VPP23, no intervalo de seis a 12 meses a mais de um ano, em adultos imunocompetentes com mais de 65 anos.

Na maioria dos países europeus, a vacinação de adultos é baseada na VPP23, embora alguns países tenham indicado a VPC13 para adultos desde 2011 [67]. O que é levado em consideração é uma possível proteção de rebanho decorrente da vacinação infantil de rotina, ou seja, menor incidência dos sorotipos incluídos na VPC13 em idosos, devido à vacinação de crianças [68, 69]. Na Inglaterra, por exemplo, o *Joint Committee on Vaccination and Immunization* (JCVI) não recomenda a vacinação rotineira em idosos com a VPC13 em razão da diminuição da incidência da doença pela proteção indireta e também pela falta de eficácia demonstrada em estudos da vacina conjugada em idosos nos desfechos de incidência da doença e, sobretudo, mortalidade [70].

Apesar desse importante efeito indireto da vacinação infantil, a população idosa ainda mantém uma grande morbidade e mortalidade devido à doença, incluindo os sorotipos presentes na VPC13 (20% a 25% de DPI e 10% das PAC) [63, 71]. Por esse motivo, até o presente momento, os Estados Unidos vêm recomendando a vacinação com os dois tipos de vacina; entretanto, uma reavaliação será realizada em 2018, uma vez que o decréscimo da circulação dos sorotipos incluídos na VPC13 pode levar à diminuição da necessidade da vacinação rotineira em adultos com as vacinas conjugadas em alguns anos [69].

Na região da América Latina, alguns países (Argentina, Chile, Equador, El Salvador, México, Uruguai, Panamá e Venezuela) recomendam e reembolsam a VPP23 na população idosa considerando o benefício clínico e econômico da vacina [72].

No PNI, a VPC10 é recomendada para a vacinação infantil de rotina desde 2010 [73]. A VPC10 é licenciada para uso apenas em crianças menores de cinco anos. De acordo com as diretrizes nacionais, a vacinação com a VPP23 é recomendada para idosos com doenças de base (cardiopatias, pneumopatias, nefropatias, doenças imunodepressoras) ou que convivem em

instituições fechadas, tais como casas geriátricas, hospitais, asilos e casas de repouso, resultando em uma baixa utilização da vacina [74]. A VPC13 é registrada no Brasil para uso em crianças e adultos, porém, está disponível apenas na rede privada [67].

1.9. Eficácia da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente

Apesar do longo histórico de uso da vacina e dos estudos clínicos randomizados (ECR) e observacionais, com o objetivo de determinar os desfechos clínicos e a resposta imune da vacina pneumocócica polissacarídea (VPP), a eficácia/efetividade da VPP23 permanece controversa [65]. De maneira geral, é aceito que a vacina é eficaz/efetiva na prevenção de DPI em adultos saudáveis, porém, ainda não é claro seu efeito na prevenção da doença não-invasiva, principalmente a pneumonia, a mais frequente manifestação de DP em adultos e, em particular, na população para a qual a vacina é atualmente recomendada (idosos e pacientes de alto risco) [75].

O estudo pivotal que levou à licença comercial da VPP foi realizado com a vacina pneumocócica 14-valente e foi conduzido em 1970 na África do Sul, em uma população com alta incidência de DP [76, 77]. Em 1983, a vacina 14-valente foi substituída pela atual VPP23 e sua eficácia/efetividade foi determinada em vários estudos clínicos e epidemiológicos, que demonstraram haver um efeito protetor contra bacteremia e doenças invasivas [78-80]. Os estudos demonstraram uma redução do risco de morte por pneumonia com a VPP23, em adultos jovens e idosos institucionalizados, mas o efeito na mortalidade por pneumonia não foi consistentemente documentado em pacientes de alto risco ou em idosos não institucionalizados. Adicionalmente, oito estudos clínicos avaliaram a efetividade da vacina na prevenção de pneumonia por todas as causas em idosos [81-89], porém, apenas dois deles demonstraram uma redução do risco no grupo imunizado [83, 87].

Na população de indivíduos maiores de 60 anos, estudos demonstraram uma proteção moderada da VPP23 para a DPI, com variação de eficácia de 50% a 80% [90]. Os estudos que avaliaram a proteção da VPP23 contra a PPNB ou contra as pneumonias de todas as causas apresentaram resultados controversos, com grande heterogeneidade [90]. Quando avaliaram um subgrupo de idosos em países de baixa renda, Moberley e colaboradores [90] observaram uma eficácia da VPP23 contra pneumonia de todas as causas de 46% (IC95% 33-57%); e três estudos observacionais conduzidos na Espanha associaram o uso da VPP23 em idosos com a redução de hospitalização por pneumonia por todas as causas em aproximadamente 25% [91-93].

Nos últimos dois anos, diversas revisões sistemáticas e metanálises da VPP23 foram publicadas [94-98]. Entretanto, seus resultados e conclusões diferem significativamente de revisões anteriores [90, 99] devido à diferença metodológica entre os estudos, principalmente no que se refere ao critério de inclusão de pesquisas.

Huss e colaboradores (2009) conduziram uma metanálise de 22 ensaios clínicos randomizados, que avaliaram diferentes VPP (3-valente; 4v; 6v; 12v; 13v; 14v; 17v e 23v), em diferentes populações (adultos jovens saudáveis, adultos com doenças de base, idosos), publicados de 1966 a 2007. Os autores encontraram um alto grau de heterogeneidade entre os estudos, em grande parte explicado pela qualidade metodológica dos mesmos, e concluíram que não há evidências de proteção contra DPI ou pneumonia nos estudos com alta qualidade metodológica [99].

A metanálise publicada pela *Cochrane* (2013) avaliou a eficácia/efetividade da vacina polissacarídea em adultos. A análise abrangeu 25 estudos publicados de 1966 a 2012, incluindo 18 ECRs, envolvendo 64.852 participantes, e sete estudos não randomizados, envolvendo 62.294 participantes [90].

Estudos randomizados

- DPI: metanálise de 11 ECRs (n=36.489) mostrou forte evidência de eficácia da vacina na prevenção de DPI, sem heterogeneidade (OR=0,26; IC95% 0,15–0,45). A eficácia vacinal na proteção de adultos com doenças crônicas foi menor em comparação com adultos saudáveis, mas não foi estatisticamente significativa;
- PP: metanálise de 10 ECRs (n=25.483) onde a VPP reduziu o risco de PP (OR=0,26; IC95% 0,15–0,46);
- pneumonia por todas as causas: metanálise de 16 ECRs (n= 47.734) com OR=0,72; IC95% 0,56–0,93; porém, com alto grau de heterogeneidade (I²=85%, P<0,00001). Devido à alta heterogeneidade, os pesquisadores concluíram que as evidências existentes não demonstraram que a VPP protege adultos de pneumonias de todas as causas. Em uma análise de subgrupos considerando apenas países de baixa renda, houve evidências de eficácia vacinal na proteção contra pneumonia de todas as causas nessa população (OR=0,54; IC95% 0,43–0,67; com baixa heterogeneidade, I²=19%, p=0,29); e
- mortalidade por todas as causas: em 14 ECRs (n=47.560), a VPP não foi associada à redução de mortalidade por todas as causas (OR=0,90; IC95% 0,74–1,09; *random-effects model*, I(2)=75,3%).

Estudos não randomizados

- DPI: metanálise de sete estudos forneceu evidência de proteção contra DPI em populações para as quais a vacina é atualmente utilizada (OR=0,48; IC95% 0,37–0,610. A heterogeneidade foi baixa (I²=31,4%; p=0,19). Eficácia vacinal=52%; (IC95% 39–63%).

A revisão de Diao e colaboradores (2016) teve como objetivo avaliar, especificamente, a efetividade da VPP23 para a PAC, em vez de todas as VPPs antecessoras. Para isto, incluiu sete ECRs, com um total de 156.010 indivíduos. Os resultados da metanálise demonstraram que a vacinação reduziu a pneumonia por todas as causas – RR 0,87 (IC95% 0,76–0,98). Considerando apenas os idosos (no estudo, definido como pacientes com mais de 40 anos), o risco relativo foi de 0,80 (IC95% 0,69–0,94). Entretanto, a revisão não demonstrou resultados estatisticamente significativos para a redução da PP e da mortalidade por pneumonia, assim como da mortalidade por todas as causas [94].

Kraicer-Melamed e colaboradores (2016) [97] avaliaram a efetividade da VPP23 na prevenção da DPI e da PAC na população com 50 anos de idade ou mais. Foram incluídos um total de 32 estudos; a revisão resultou nos seguintes dados de eficácia/efetividade:

- DPI: efetividade de 50% (IC95% 21–69%) para estudos de coorte e 54% (IC95% 32–69%) para estudos de caso-controle; e
- PAC: efetividade de 4% (IC95% 26% a 26%) para ECR; 17% (IC95% 26–45%) para estudos de coorte; e 7% (IC95% 10–21%) para estudos de caso controle.

O estudo de Tin Tin Htar e colaboradores [98] analisou apenas estudos observacionais com desfecho de PAC (PAC por todas as causas e PAC causada por *S. pneumoniae*), principalmente a PAC que leva à hospitalização. Apesar de se observar efetividade no curto prazo para a população geral, incluindo PAC causada por *S. pneumoniae* em idosos, houve uma grande variação das estimativas. Portanto, o autor concluiu que a efetividade da VPP23 na população geral (incluindo idosos) e pacientes imunocomprometidos ou de alto risco não é consistente.

A mais recente metanálise publicada com estudos que incluíram idosos (com 60 anos ou mais) foi feita por Falkenhorst e colaboradores (2017), que observaram uma enorme variabilidade das metanálises publicadas anteriormente, por terem incluído dois grandes estudos clínicos com falhas metodológicas, subestimando a eficácia da VPP23 contra a PP. Adicionalmente, com a exclusão de estudos com alto grau de viés, apresentaram os seguintes resultados [95]:

- DPI: eficácia de 73% (IC95% 10–92%) em quatro ECRs; 45% (IC95% 15–65%) em três estudos de coorte; e 59% (IC95% 35–74%) em três estudos caso controle;
- PP: após a exclusão de estudos com alto grau de viés, a eficácia agrupada foi de 64% (IC95% 35–80%) em dois ECRs; e 48% (IC95% 25–63%) em dois estudos de coorte.

As metanálises publicadas sobre a eficácia da VPP23 apresentaram resultados variados e antagônicos, principalmente no que se refere à doença não-invasiva. Problemas metodológicos nos ensaios clínicos e possíveis vieses inerentes aos estudos observacionais, além da falta de um método sensível e específico para o diagnóstico de pneumonia não bacterêmica, limitam a capacidade dos estudos para avaliar a eficácia/efetividade da vacina na prevenção de pneumonia.

1.10. Proteção indireta

1.10.1. Proteção de rebanho

A introdução das vacinas pneumocócicas conjugadas nos programas nacionais de imunização infantil de vários países tem diminuído a incidência da doença pneumocócica não

só entre as crianças, como também entre adultos/idosos por proteção indireta [100]. Além da proteção direta da vacina, ou seja, redução da doença na população vacinada, existe um declínio significativo da incidência da doença pneumocócica em adultos que não foram vacinados, devido à diminuição da circulação da bactéria. Esse efeito é chamado de proteção de rebanho.

O mecanismo de ação da proteção de rebanho está ligado diretamente ao mecanismo de colonização do patógeno na nasofaringe e ao de transmissão da doença. O pneumococo habita a flora da nasofaringe humana e sua transmissão pessoa a pessoa ocorre por via respiratória [58]. A taxa de colonização depende primariamente da idade – sendo que a colonização pneumocócica é mais prevalente entre crianças e diminui significativamente com a idade –, além de outros fatores como condição socioeconômica, sorotipos prevalentes na região e variáveis demográficas [101]. Devido à transmissão horizontal e aos fatores discutidos, adultos adquirem a bactéria por contato com crianças. Portanto, a proteção direta da vacina em crianças diminui a colonização da nasofaringe, impactando a incidência dos sorotipos circulantes e, potencialmente, alterando a carga da doença em adultos/idosos [102-104]. A proteção indireta é evidente em populações com alta cobertura vacinal em crianças (>70%–80%); e a redução das taxas de DPI ocorre principalmente em idosos [105, 106].

Paralelamente a esse efeito, também ocorre um fenômeno conhecido como “substituição de sorotipos”, com aumento de sorotipos não incluídos nas vacinas conjugadas utilizadas em crianças, minimizando os efeitos totais da vacinação. Em alguns países, sorotipos não incluídos nas vacinas conjugadas aumentaram significativamente, embora o benefício final da vacinação se mantivesse positivo [58, 107]. Diversos dados epidemiológicos demonstraram esse efeito em diferentes países com as diversas vacinas conjugadas (VPC7, VPC10 e VPC13) na DPI.

Apenas poucos estudos avaliaram a proteção indireta na doença não-invasiva devido à dificuldade de diagnóstico. Entretanto, o diagnóstico por meio de novos métodos permitiu avaliar o impacto indireto da vacinação em idosos como na Alemanha e no Reino Unido [71, 108].

Um estudo retrospectivo conduzido na Região Sul do Brasil, comparou a prevalência de sorotipos do pneumococo antes e após a implementação da vacinação pneumocócica em crianças. Para o estudo, foram coletadas 325 amostras, incluindo idosos, de 2007 a 2012, e foram comparados o período anterior com o período posterior à vacinação com VPC10 em crianças (2007–2010 e 2011–2012). O estudo demonstrou que nos dois períodos não houve uma alteração significativa dos sorotipos prevalentes [25]. O autor destaca que não foi observado no estudo o efeito da proteção de rebanho, pois ele ocorre apenas alguns anos após o início da vacinação em crianças.

Fatores que interferem na proteção de rebanho são: cobertura vacinal, imigração, alteração na incidência da doença e prevalência de sorotipos antes da introdução da vacina e do uso de campanhas como *catch-up* [109].

A diminuição da circulação dos sorotipos presentes nas vacinas conjugadas traz um benefício à saúde pública, porém, por outro lado, uma possível diminuição do efeito da vacinação de adultos, principalmente em idosos [106].

2 JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

Com a atual ênfase na melhor alocação de recursos em saúde existe uma demanda crescente por evidências que demonstrem não apenas o benefício clínico, como também o benefício econômico, justificando o gasto com novas tecnologias. Estudos de avaliação econômica têm sido usados de forma crescente nos processos de tomada de decisão, e as agências de avaliação de tecnologias em saúde têm reconhecido a síntese de tais informações como um elemento chave no processo de tomada de decisão, apesar da heterogeneidade de resultados [110, 111]. Revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica podem produzir conhecimento, com a identificação dos estudos mais relevantes, possibilitando o desenvolvimento de metodologias e de análises de possíveis limitadores e *trade offs* no desenvolvimento de novas avaliações [110, 111].

Nesse contexto, a vacina é uma das poucas tecnologias disponíveis para a prevenção de doenças causadas por *S. pneumoniae*, justificando a realização, nas últimas décadas, de vários estudos com o objetivo de avaliar a efetividade e o custo-efetividade da vacina pneumocócica [49]. Estudos demonstram que a vacinação é custo-efetiva, uma vez que a vacina possui baixo custo e que os impactos clínico e econômico da doença são altos [112]. A razão para se avaliar a vacinação de idosos reside no fato de que a incidência da doença, assim como as taxas de hospitalização e de mortalidade aumentam significativamente na população acima de 50 anos e ainda mais rapidamente naquela acima de 65 anos.

Foi publicada uma série de estudos e revisões sistemáticas de estudos de avaliação econômica da VPP [113-116], como a revisão realizada por Ogilvie e colaboradores [114], que avaliou as fortalezas e as limitações de 11 estudos de avaliação econômica da VPP23 em adultos com mais de 60 anos, identificando que a eficácia da vacina, a incidência de DPI e a taxa de

letalidade são os parâmetros dos modelos que mais impactam as razões de custo-efetividade incrementais (RCEI). No entanto, a referida revisão só incluiu artigos publicados até 2007, justificando-se a necessidade de atualização e de inclusão de estudos realizados nos últimos 10 anos. As revisões disponíveis não abrangeram os estudos conduzidos em países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, tampouco estudos que avaliaram os efeitos do programa de vacinação em crianças com a vacina conjugada, que pode acarretar proteção indireta.

Dois estudos nacionais de avaliação econômica também apresentaram RCEI favoráveis [46, 72]. O primeiro, não considerou a revacinação de adultos com 60 anos ou mais, utilizou dados epidemiológicos internacionais e dados de custo de hospitais privados, diminuindo a possibilidade de generalização dos resultados para o sistema de saúde brasileiro [72]. A publicação mais recente de Soares e colaboradores [46] avaliou a incorporação da VPP23 no sistema de saúde brasileiro, utilizando dados epidemiológicos e de custo nacionais, de 2011. Considerou a vacina uma tecnologia muito custo-efetiva no grupo de adultos maiores de 60 anos, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) e *cost-saving* (econômica) na perspectiva da sociedade.

Dessa maneira, acredita-se que uma nova revisão sistemática atualizada das análises de custo-efetividade da VPP poderá ampliar o conhecimento sobre o efeito da VPP23 em idosos, instrumentalizando o desenvolvimento de estudos de avaliação econômica locais, por meio da discussão de parâmetros e de pressupostos que mais impactaram os resultados das análises conduzidas.

3 OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Conduzir uma revisão sistemática de estudos de avaliação econômica da VPP23 em adultos com 60 anos ou mais.

3.2. Objetivos específicos

- Analisar as principais metodologias e estimativas utilizadas nos estudos.
- Discutir os principais parâmetros e pressupostos metodológicos que influenciaram os resultados dos estudos.
- Avaliar a inclusão da proteção de rebanho decorrente da imunização de crianças com a vacina pneumocócica conjugada.
- Avaliar a qualidade do relato dos estudos incluídos na revisão.

4 MÉTODOS

4. MÉTODOS

A presente revisão sistemática seguiu a diretriz metodológica para revisão sistemática de estudos de avaliação econômica publicada pelo *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) [117], incluindo as seguintes etapas: (1) definição dos critérios de elegibilidade, (2) métodos de pesquisa para identificação dos estudos, (3) recuperação e gerenciamento da busca, (4) documentação da busca, (5) seleção dos estudos, (6) extração dos dados, (7) conversão e ajuste da inflação das medidas sumárias e (8) avaliação da qualidade metodológica.

4.1. Protocolo e registro

Um protocolo foi desenvolvido antes do início desta revisão, mas não foi registrado no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) porque esta revisão não contém resultados de relevância direta para pacientes ou clínica.

4.2. Definição dos critérios de elegibilidade

4.2.1. Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão foram: (1) desenho de estudo: avaliação econômica completa comparando os custos e as consequências das alternativas avaliadas, incluindo a análise de custo-efetividade (ACE), análise de custo-utilidade (ACU), análise de custo-benefício (ACB) e análise de custo-consequência (ACC); (2) tipo de intervenção: programa de imunização com VPP23; e (3) população alvo: adultos com 60 anos ou mais.

4.2.2. Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram: (1) avaliações econômicas que consideraram a VPP23 associada à vacinação de *influenza*, sem dados separados para a vacinação somente por VPP23; (2) avaliações econômicas da VPP23 somente em idosos de alto risco; (3) artigos metodológicos, resumos, editoriais, livros, teses e pôsteres de congressos; e (4) artigos que avaliaram população adulta e idosa, sem apresentar resultados separados apenas para idosos.

4.3. Métodos de pesquisa para identificação dos estudos

4.3.1. Estratégias de busca

Foram utilizadas as palavras-chave: economia em saúde, hospitalar, médica, em enfermagem e farmacêutica; farmacoeconomia; avaliação econômica; análise de custo-consequência; análise custo-minimização; análise de custo-benefício; análise de custo-efetividade; análise de custo-utilidade; doença pneumocócica; pneumonia; vacina pneumocócica; idosos.

Limites de idioma e de data de publicação não foram aplicados nas estratégias de busca.

As estratégias de busca seguiram o formato do acrônimo PICOS (População, Intervenções, Comparadores, *Outcomes*, *Study design*) e foram construídas utilizando os termos de indexação específicos (Mesh, Emtree, DECS), com o auxílio e a validação de uma bibliotecária com experiência em revisões sistemáticas.

4.3.2. Busca em base de dados eletrônicas

Em março de 2016, foi realizada uma busca bibliográfica nas bases de dados eletrônicas: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) (via PubMed); *Excerpta Medica database* (EMBASE); *Centre for Reviews and Dissemination database* (CRD); *National Health Service Economic Evaluation Database* (NHS EED); Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); Biblioteca Regional de Medicina (Bireme); e nos índices de citação *Scopus* e *Web of Science*.

As palavras-chave e as estratégias para cada uma das bases de dados descritas estão apresentadas no Anexo 1.

4.3.3. Busca em outras fontes

Estudos relevantes adicionais foram identificados verificando as listas e as referências das principais revisões sobre o assunto e as referências de estudos identificados na busca eletrônica. Adicionalmente, foi realizada uma busca manual na lista de referências dos artigos incluídos nesta revisão.

4.4. Recuperação e gerenciamento da busca

Os resultados obtidos nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, CRD, NHS EED, LILACS, Bireme, nos índices de citação *Scopus* e *Web of Science* e nas outras fontes, bem como o número de registros recuperados, foram registrados em uma planilha do *Microsoft Excel*. Esta planilha foi utilizada para armazenamento e organização das referências e para a remoção de duplicatas.

O *software Endnote* não foi utilizado nesta etapa da revisão, pois, a remoção de entradas duplicadas nem sempre é realizada de modo satisfatório por este *software*. Assim, os artigos foram exportados para planilhas do *Microsoft Excel* e, para a exclusão completa das duplicatas, foi feita uma conferência manual, por dois pesquisadores (AMN e GMM – mestrandos no Programa de Pós-Graduação do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP).

As planilhas continham os campos: base de dados ou fonte, ano de publicação, periódico, autores, título, seleção (inclusão/exclusão) e justificativa para exclusão.

4.5. Documentação da busca

Todas as datas, períodos, etapas de construção das estratégias de busca e resultados obtidos com as alterações realizadas durante as etapas de construção foram salvos em uma planilha do *Microsoft Excel*.

4.6. Seleção dos estudos

Os artigos foram selecionados segundo os critérios de elegibilidade, por meio da leitura de títulos e de resumos, por dois pesquisadores (AMN e GMM – mestrandos e pesquisadores no Programa de Pós-Graduação do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP), trabalhando de forma independente e, na sequência, pela leitura dos textos completos recuperados. Cada revisor usou uma planilha específica para cada base de dados pesquisada e avaliou todos os artigos em relação aos critérios de elegibilidade, classificando-os como “Incluído” ou “Excluído” e preenchendo a justificativa para a exclusão, quando fosse o caso. As discordâncias foram separadas e discutidas.

No caso de discordância não resolvida por consenso, um terceiro revisor (PCS – Professora Doutora do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP) foi responsável pela arbitragem e decisão final.

Os pesquisadores da equipe da presente revisão possuem experiência em métodos de revisão sistemática, recuperação de informações, avaliação de tecnologias em saúde, avaliação econômica em saúde, métodos de pesquisa quantitativa e/ou condição clínica (vide Anexo 2). Quando aplicaram os critérios de elegibilidade, os pesquisadores desconheciam a autoria dos artigos.

4.7. Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois pesquisadores (AMN e GMM – mestrandos e pesquisadores no Programa de Pós-Graduação do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP), com um formulário desenvolvido e validado, em uma amostra aleatória dos estudos. Posteriormente, foi realizado treinamento para uso do formulário e para a codificação das respostas da maneira mais concisa e direta possível.

Os dados extraídos dos estudos foram: título; autor; ano de publicação; país de realização; tipo de avaliação econômica; tipo de modelo – informado pelo autor do estudo e pela classificação realizada pelos revisores de acordo com a classificação sugerida por Drummond et al. [118]; população alvo; perspectiva; horizonte temporal; taxa de desconto; estratégias de comparação; desfechos – casos evitados, mortes evitadas, Anos de Vida Ganhos (AVG) ou Anos de Vida ajustados pela qualidade - *Quality-adjusted Life Years* (QALY) ganhos; definição das síndromes clínicas – DPI, meningite, sepsis, pneumonia pneumocócica bacterêmica e não bacterêmica, e pneumonia de todas as causas e suas estimativas

epidemiológicas (incidência, letalidade e mortalidade; estimativas da vacina), cobertura, eficácia, proteção de rebanho, sorotipos cobertos e fontes dos dados; estimativas de custos – diretos, indiretos e fontes dos dados; RCEI; e a origem do financiamento do estudo (Quadro 1).

As discordâncias entre os pesquisadores foram resolvidas por meio de diálogo. Quando a discordância foi resultante de diferenças de interpretação, houve arbitragem de um terceiro ou quarto revisor (PCS – Professora Doutora do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP ou AMCS – Professora Associada do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da FMUSP).

Quadro 1. Resumo dos dados extraídos dos artigos selecionados

Dados da publicação	Autor principal, ano e país de origem
Tipo de estudo	Avaliação econômica completa: análise de custo-consequência, análise de custo-minimização, análise de custo-efetividade, análise de custo-utilidade e análise de custo-benefício
Tipo de modelo econômico	Modelo de árvore de decisão, modelo de Markov, microsimulação, modelo dinâmico, coorte e não informa
Dados da avaliação econômica	<p>Horizonte temporal</p> <p><u>Taxa de desconto</u>: aplicada a custos e consequências, aplicada apenas a custos, aplicada apenas a consequências, informa não utilizar devido a curto horizonte temporal e não informa</p> <p><u>Perspectiva da avaliação</u>: pagador, sistema de saúde público, hospital, sociedade e não informa</p> <p><u>Desfecho</u>: anos de vida ajustado pela qualidade, anos de vida, mortes evitadas, casos da doença evitados, hospitalizações evitadas e não informa</p>
Definição da doença	<p><u>DPI</u>: meningite pneumocócica, bacteremia, pneumonia pneumocócica bacterêmica, doença pneumocócica invasiva</p> <p>Pneumonia: pneumonia por todas as causas, pneumonia pneumocócica não-bacterêmica, pneumonia pneumocócica ou não considerado</p>
Comparadores	VPP23, VPC13 e não-vacinar
Dados utilizados	Idade da população a ser vacinada, cobertura vacinal, cobertura sorotípica da vacina, eficácia vacinal e fonte dos dados de eficácia

Custos	Moeda, ano considerado para os custos, custo da vacina, custos considerados na análise e fontes
Métodos utilizados para lidar com a incerteza	Análises de sensibilidade univariadas, multivariadas, probabilísticas e não informa.
Fonte de financiamento	Agências financiadoras de pesquisa, governo, indústria farmacêutica ou de equipamentos, organismo internacional, instituto de pesquisa, serviço de saúde, sem financiamento e não informa
Resultados	RCEI atualizadas para valores atuais para cada perspectiva considerada na análise: RCEI, dominante (<i>cost-saving</i>) e não informa

4.8. Conversão e ajuste da inflação das medidas sumárias

Para permitir a comparação dos resultados dos estudos realizados em países e anos diferentes, assim como para contabilizar os efeitos da inflação do período, as medidas sumárias (RCEI) foram atualizadas para o ano de 2016. Para os estudos americanos usamos os dados disponíveis no *US Department of Labor. US labor statistics data. Consumer Price Index*. (<http://www.bls.gov/cpi/>); para os estudos europeus usamos: (http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/hicp/methodology/hicp_constant_tax_rates); e para os estudos nacionais, a série histórica do índice de preço ao consumidor para todos os consumidores urbanos de assistência à saúde anual (IPCA) do IBGE de 2016 (http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/indicadores/precos/inpc_ipca/defaultseriesHist.shtm).

Para estudos conduzidos no Japão e na Turquia, utilizamos o índice de preço ao consumidor proveniente da *fxtop.com* (<http://fxtop.com/en/inflation-calculator.php>). Para o estudo realizado na Colômbia, utilizamos o índice do Departamento de Estatística Nacional Colombiano (www.dane.gov.co).

Na sequência, os valores foram convertidos em dólares internacionais (I\$) de 2016, usando a paridade do poder de compra (PPP), que é a taxa de câmbio que equivale ao preço de uma cesta de bens e de serviços idênticos em dois países. (Disponível em: <http://data.worldbank.org/indicator/PA.NUS.PPP>, acesso em 13/Outubro/2016).

4.9. Avaliação da qualidade do relato dos estudos de avaliação econômica

A qualidade do relato dos estudos de avaliação econômica foi analisada com base no instrumento *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards* (CHEERS), *ckecklist* desenvolvido pela *ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force*, com o objetivo de melhorar o relato dos estudos de avaliação econômica [119].

O *checklist* compreende 24 questões, que foram adaptadas para opções de resposta “informado”, “parcialmente informado” ou “não informado” (Quadro 2).

Quadro 2. Items de avaliação da qualidade do relato das avaliações econômicas segundo o CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*).

TÍTULO E RESUMO	
1. Título	Identifica o estudo como avaliação econômica, ou utiliza termos mais específicos como “análise de custo - efetividade”, e descreve as intervenções comparadas
2. Resumo	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e os insumos), resultados (incluindo o caso base e as análises de incerteza) e conclusões
INTRODUÇÃO	
3. Cenário atual e objetivos	Fornecer um relato explícito do contexto mais amplo do estudo. Apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a política de saúde ou para decisões práticas
MÉTODOS	
4. População alvo e subgrupos	Descreve as características da população do caso base e dos subgrupos analisados, incluindo o porquê de os subgrupos terem sido escolhidos
5. Contexto e localização	Determina os aspectos relevantes do sistema no qual a decisão precisa ser realizada
6. Perspectiva do estudo	Descreve a perspectiva do estudo e a relaciona aos custos a serem avaliados
7. Comparadores	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e relata porque elas foram escolhidas
8. Horizonte temporal	Relata o horizonte temporal pelo qual os custos e as consequências estão sendo avaliados e explica porque ele é apropriado

9. Taxa de desconto	Relata a escolha da taxa de desconto usada para custos e desfechos e explica porque ela é apropriada
10. Escolha do desfecho de saúde	Descreve quais desfechos foram utilizados, como, por exemplo, a medida de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida
11. Mensuração de efetividade	Estimativas baseadas em um único estudo: descreve de maneira completa as características do desenho do estudo único de efetividade e porque o estudo único foi uma fonte suficiente de dado clínico de efetividade Estimativas baseadas em síntese: descreve de forma completa os métodos usados para identificação dos estudos incluídos e para síntese dos dados clínicos de efetividade
12. Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências	Se aplicável, descreve as abordagens usadas para extrair preferências para resultados
13. Estimando recursos e custos	Avaliação econômica baseada em estudo único: descreve as abordagens usadas para estimar o uso de recursos associados com as intervenções alternativas. Descreve os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descreve qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade Avaliação econômica baseada em modelo: descreve as abordagens e fontes de dados usadas para estimar o uso de recursos associados com os estados de saúde do modelo. Descreve os métodos de pesquisa primários ou secundários para valorar cada item dos recursos em termos de suas unidades de custo. Descreve qualquer ajuste feito para aproximar dos custos de oportunidade
14. Moeda, data dos preços e conversão	Relata as datas das quantidades dos recursos estimados e das suas unidades de custos. Descreve os métodos para ajustar as estimativas das unidades de custos ao ano dos custos reportados, se necessário. Descreve os métodos para converter custos a uma moeda comum de base e à taxa de câmbio
15. Escolha do modelo	Descreve – e dá razões para – o tipo específico de modelo analítico de decisão usado. Fornece uma figura para mostrar que a estrutura do modelo é fortemente recomendada
16. Pressupostos	Descreve todos os pressupostos estruturais ou outros pressupostos que serviram de base para o modelo analítico de decisão
17. Métodos analíticos	Descreve todos os métodos analíticos que dão suporte à avaliação, o que pode incluir métodos para lidar com dados assimétricos, faltantes ou censurados; métodos de extrapolação; métodos para dados agregados; abordagens para validação ou para se fazer ajustes (por exemplo, correções de meio ciclo) no modelo; e métodos para lidar com a heterogeneidade da população e incertezas
RESULTADOS	
18. Parâmetros do estudo	Relata os valores, intervalos, referências e, se utilizadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza quando apropriado. Fornecer uma tabela para mostrar os valores dos insumos é fortemente recomendado
19. Custos e desfechos incrementais	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados, bem como as diferenças médias entre os grupos comparadores. Se aplicável, relata as RCEI
20. Caracterizando a incerteza	Avaliação econômica de estudo único: descreve os efeitos da incerteza amostral para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental, junto com o impacto de pressupostos metodológicos (tais como, taxa de desconto e perspectiva do estudo) Avaliação econômica baseada em modelo: descreve os efeitos sobre os resultados da incerteza para todos os parâmetros dos insumos e a incerteza relacionada à estrutura do modelo e aos pressupostos
21. Caracterizando a heterogeneidade	Se aplicável, relata diferenças em custos, desfechos ou custo-efetividade que podem ser explicadas por variações entre subgrupos de pacientes com diferentes características de linha de base ou outras variabilidades observadas em efeitos que não são redutíveis por mais informação
DISCUSSÃO	
22. Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao seu conhecimento atual
OUTRO	
23. Fonte de financiamento	Descreve como o estudo foi financiado e o papel do financiador na identificação, desenho, condução e relato da análise. Descreve outras fontes não monetárias
24. Conflitos de interesse	Descreve qualquer potencial para conflitos de interesse entre os autores do estudo, em concordância com as regras da revista. No caso de inexistência de regras da revista sobre potenciais conflitos de interesse,

4.10. Síntese de dados

Os resultados mais relevantes foram resumidos em uma síntese narrativa. As características e resultados dos estudos são apresentados em tabelas resumo. Devido à heterogeneidade dos estudos, a metanálise, ou agrupamento estatístico da medida sumária extraída (RCEI), não foi realizada, uma vez que não é possível, nem recomendada, na metodologia de revisão sistemática de estudos de avaliação econômica [110].

5 ASPECTOS ÉTICOS

5. ASPECTOS ÉTICOS

O projeto de pesquisa (Protocolo de Pesquisa n. 468/13) foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da FMUSP. (Anexo 4)

6 RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Descrição dos estudos

6.1.1. Resultados da busca

A busca inicial nas bases de dados e índices de citação identificou um total de 2.917 registros (Figura 3). Adicionalmente, incluiu-se, para leitura na íntegra, um estudo [120] sobre uma das revisões sistemáticas identificadas durante a busca.

Com a checagem de duplicatas, excluiu-se 1.341 estudos que apareceram em uma ou mais base de dados. Após essa etapa, o título e o resumo de 1.577 registros foram revisados para a avaliação dos critérios de elegibilidade: 114 artigos não responderam aos critérios de inclusão e foram excluídos. Assim, foram considerados potencialmente relevantes 61 estudos. Ao final, após a leitura destes 61 estudos na íntegra, um total de 27 artigos atenderam aos critérios de inclusão e serão analisados a seguir (Figura 3).

Figura 3. Fluxograma da seleção dos estudos da revisão.

MEDLINE: *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (via PubMed); EMBASE: *Excerpta Medica Database*; CRD: *Centre for Reviews and Dissemination Database*; NHS EED: *National Health Service Economic Evaluation Database*; LILACS: *Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS); e Bireme: *Biblioteca Regional de Medicina*.

6.2. Estudos incluídos

Sobre o local de realização dos estudos analisados, treze deles foram conduzidos em países europeus [15, 20, 120-130]; nove, nos Estados Unidos [131-139]; três, na América Latina (dois no Brasil [46, 140] e um na Colômbia [141]); um foi conduzido no Japão [142]; e um na Turquia [143]. A **Erro! Fonte de referência não encontrada.** sumariza as informações gerais e as características metodológicas dos 27 estudos selecionados.

6.2.1. Estudos excluídos

Após a leitura dos resumos, 61 estudos foram considerados relevantes e foram lidos na íntegra. Nesta etapa, foram excluídos 34 estudos, com base nos seguintes critérios: seis estudos estavam disponíveis apenas como resumo apresentado em congresso [144-147] ou não estavam disponíveis na íntegra, mesmo após contato com o primeiro autor do trabalho [148, 149]; como não foi feita restrição de idioma, oito estudos em alemão, holandês e sérvio foram capturados mas não incluídos na seleção final [150-157]; um estudo avaliou apenas um programa de vacinação antipneumocócica tendo como base a administração da vacina em farmácias [158]; dois estudos eram análises econômicas parciais [159, 160]; três estudos apenas descreveram dados de outros estudos econômicos [115, 161, 162]; quatro estudos avaliaram a vacina pneumocócica em adultos ou incluíram na análise uma população mista de adultos e idosos [163-166]; e 10 publicações eram revisões sistemáticas sobre o tema [113, 114, 116, 146, 167-172].

6.3. Características metodológicas dos estudos incluídos

Dos 27 estudos incluídos, 13 conduziram análise de custo-efetividade e 13 conduziram análise de custo-utilidade, além do estudo de Grzesiowski e colaboradores, que avaliou tanto o desfecho de anos de vida ganhos, como os anos de vida ajustados pela qualidade [125]. Todos os estudos usaram como base modelos estáticos. O modelo de Markov foi utilizado por 12 estudos [20, 46, 120, 125, 126, 131, 132, 134-137, 142]; seis estudos utilizaram árvore de decisão [122, 123, 138, 140, 141, 143]; seis descreveram-se como estudos de coorte sem explicitar o tipo de modelo utilizado [15, 121, 124, 127, 128, 130]; e três não citaram qual modelo foi utilizado [129, 133, 139].

Quanto ao horizonte temporal, 44,4% (12 de 27 estudos) assumiram que o modelo acompanha a coorte por toda a vida [20, 121, 124-126, 128, 131, 134-137, 139] e 33,3% (nove estudos) utilizaram cinco ou seis anos de horizonte temporal [15, 120, 123, 129, 130, 138, 140, 141, 143]. Apenas três estudos utilizaram um horizonte temporal de 10 a 15 anos [46, 127, 142] e três estudos mais antigos não declararam claramente o horizonte temporal utilizado [122, 132, 133].

A taxa de desconto para custos e desfechos em saúde foi de 3% em 14 estudos, de 5% em nove estudos e de 3,5% em um estudo. Uma análise econômica utilizou taxas diferentes para custos e desfechos: 6% para custos e 1,5% para desfechos [127]. Finalmente, dois estudos utilizaram taxa de desconto apenas para os custos de 3% [15] e 4% [130] desconsiderando a taxa para os desfechos futuros.

Quanto a perspectiva adotada, 11 estudos construíram a análise sob a perspectiva da sociedade (incluindo custos diretos e indiretos) e seis, sob a perspectiva do sistema público de saúde; apenas quatro estudos analisaram ambas as perspectivas.

6.4. Estimativas de carga da doença

Dentre as síndromes clínicas incluídas nas análises econômicas, a DPI (MP, sepse pneumocócica (SP), bacteremia e PPB) foi a mais frequente, incluída em 23 dos 27 estudos. Observou-se uma grande variação na definição de DPI: MP foi considerada em 13 estudos; PPB foi considerada em nove estudos; PP, em dois; PP invasiva, em um; bacteremia, em quatro; SP, em três estudos; e outras síndromes (*S. pneumoniae* como causa da doença) em dois estudos (Tabela).

A incidência de DPI foi obtida a partir de estudos locais, com exceção de quatro avaliações [123, 125, 140, 143], devido à falta de dados locais. Sete (25,9%) estudos consideraram PPNB, sete estudos incluíram PP e três estudos incluíram PAC ou pneumonia por todas as causas. O impacto da PP foi estimado com base na proporção de todas as hospitalizações [20, 121], na proporção de todos os casos de PAC [122, 133, 135, 139], ou ainda, com base em dados locais.

Os desfechos utilizados foram QALY, em 14 estudos [20, 121, 124-126, 131, 132, 134-139, 142], ou AVG, também em 14 estudos [15, 46, 120, 122, 123, 125, 127-130, 132, 140, 141, 143]. Além destes desfechos, nove estudos avaliaram o número de mortes evitadas [46, 120, 125, 127, 131, 135-137, 141]; 10 utilizaram o desfecho de casos evitados [20, 125, 126, 131, 135-137, 140, 141, 143]; três analisaram hospitalizações evitadas [46, 125, 135]; e um, o número de infecções evitadas [15].

6.5. Estratégias, cobertura e eficácias vacinais

A Tabela resume as informações sobre estratégias, cobertura e eficácias vacinais adotadas. Com exceção do estudo de Hoshi e colaboradores [142], todos os demais realizaram uma comparação com a estratégia “não vacinar”. O estudo de Hoshi realizou a comparação do atual calendário de vacinação em idosos no Japão (onde o paciente recebe apenas uma dose da VPP23) com um cenário em que a população passa a receber apenas a VPC13 ou diferentes esquemas de revacinação com a própria VPP23 [142]. Weaver e colaboradores [138] compararam o uso da VPP23 isolada ou a administração conjunta da VPP23 e da vacina contra influenza.

Devido à recente aprovação da VPC13 para uso em idosos, três estudos mais novos incluíram uma análise simulando os desfechos clínicos e econômicos em um cenário de incorporação da VPC13 em idosos (combinação de VPP23 e VPC13 em uma mesma estratégia ou a substituição da VPP23 pela VPC13) [20, 135, 142]. Dois estudos avaliaram uma estratégia alternativa de revacinação dos idosos com a VPP23 após cinco anos [136, 137].

A cobertura vacinal variou amplamente (5% a 100%), com menor cobertura nos primeiros anos de implementação da vacina [125, 127, 131], pacientes de alto risco [135, 143] e revacinações [20, 126] (Tabela); sete estudos, no entanto, não relataram este parâmetro [15, 120, 123, 124, 130, 133, 137].

A eficácia da VPP23 variou significativamente entre os estudos, de acordo com a faixa etária dos vacinados, síndrome clínica considerada e tempo após a vacinação. Nos primeiros anos de vacinação, a eficácia vacinal variou de 50% a 93% para DPI; 50% a 88% para PPB; 45% a 80% para PP; 21% a 39% para PPNB; e 10% a 21% para PAC (Tabela). A maioria dos estudos assumiu uma duração da proteção limitada (cinco a oito anos) [121-128, 132, 133, 138-

140] e diminuição da imunidade após o uso da VPP23 [15, 20, 46, 120, 125, 126, 130-132, 134-138, 140, 142].

A maioria dos estudos (74,1%) referiu como fonte das estimativas da eficácia vacinal o estudo de Shapiro e colaboradores, publicado em 1991 [57], associado ou não a outros estudos. No entanto, houve grande variação nos valores relatados por cada autor (Tabela).

6.6. Proteção de rebanho da vacinação pneumocócica conjugada em crianças

Como descrito, além da imunização direta dos indivíduos vacinados, uma característica única da vacinação em massa é a redução da incidência da doença em populações suscetíveis não vacinadas, um fenômeno chamado de proteção de rebanho.

Nos últimos anos, em virtude da imunização maciça de crianças com a vacina pneumocócica conjugada, observou-se a diminuição da incidência da doença em idosos em razão da menor circulação de sorotipos cobertos pela vacinação das crianças.

Três estudos consideraram a proteção de rebanho [20, 126, 135] e 10 comentaram a sua existência e efeito, porém, não a incluíram na análise [46, 124, 125, 128, 131, 136, 137, 140, 142, 143]. Um exemplo é o estudo de Grzesiowski e colaboradores [125], no qual a proteção de rebanho não foi considerada porque a vacina em crianças apresentava baixa cobertura e não era utilizada rotineiramente na Polônia, na época em que o estudo econômico havia sido conduzido.

No estudo de Smith e colaboradores [135], a proteção de rebanho foi calculada considerando uma vacinação em crianças com a VPC13. Como na época havia somente estudos demonstrando a proteção de rebanho com a imunização de crianças que utilizaram a VPC7, a

proteção de rebanho foi estimada a partir de estudos que avaliaram o impacto da imunização com a VPC7 na incidência da doença na população adulta e de idosos nos Estados Unidos [68, 173, 174].

Jiang e colaboradores incluíram a proteção de rebanho nas suas duas análises econômicas no Reino Unido e na Alemanha, usando abordagem semelhante [20, 126]. Construíram uma função com dados locais do perfil sorotípico prevalente, assumindo as taxas de diminuição dos sorotipos cobertos pela VPC7 para todos os sorotipos cobertos pela VPC13, uma vez que estudos locais de avaliação da proteção de rebanho da VPC13 ainda estavam em andamento.

6.7. Estimativas de custo e razões de custo-efetividade incremental

Os custos incluídos nas avaliações econômicas revisadas estão apresentados na Tabela . Todos os estudos utilizaram dados ou estudos locais para construírem as estimativas de custo.

A Tabela sumariza os resultados das RCEI para a vacinação com VPP23 em idosos. Em 23 estudos (85,2%), a vacinação aos 60 anos ou mais foi considerada custo-efetiva; cinco outros estudos consideraram a estratégia econômica – destes, um foi financiado pela indústria farmacêutica [140], um foi financiado pelo CDC [132] e três não declararam a fonte de financiamento [123, 129, 133]. Dois estudos analisaram mais de uma perspectiva: uma das perspectivas gerou um resultado custo-efetivo e a outra, econômico [133, 140]. O único estudo que considerou a estratégia não custo-efetiva [138] comparou a vacinação apenas com a VPP23, assim como a estratégia VPP23 mais *influenza*, e foi financiado pelo CDC.

Quando considerada a revacinação, vacinação em menores de 60 anos ou a vacinação em coorte com mais de 70 anos, três estudos consideraram a vacinação com VPP23 não custo-efetiva [122, 136, 137].

Dos 27 estudos incluídos, sete foram financiados pela indústria farmacêutica [20, 122, 124, 126, 136, 140, 143]; nove foram financiados por organizações independentes [46, 127, 128, 131, 132, 134, 135, 138, 142]; e onze não declararam a fonte de financiamento ou declararam nenhum conflito de interesse [15, 120, 121, 123, 125, 129, 130, 133, 137, 139, 141].

6.8. Análise de sensibilidade

Todos os estudos realizaram análise de sensibilidade para identificar quais parâmetros tiveram maior impacto nos resultados. Oito estudos realizaram uma análise de sensibilidade univariada e/ou bivariada [120, 121, 124, 127, 129, 133, 139, 141]; cinco estudos apresentaram uma análise multivariada (pior e melhor cenário) adicional à univariada [46, 122, 123, 130, 134]; 12 estudos apresentaram uma análise de sensibilidade univariada e/ou multivariada e outra probabilística [15, 20, 125, 126, 128, 131, 132, 135, 136, 140, 142, 143]; e um estudo apresentou somente análise probabilística [137].

Os parâmetros relacionados à estimativa de incidência da DP ou PP impactaram os resultados de 16 estudos [20, 121, 123-129, 133, 134, 136, 140-143]; a taxa de letalidade da doença influenciou oito estudos [15, 121, 124, 128, 129, 140, 141, 143]; e a probabilidade de hospitalização por doença pneumocócica influenciou três estudos [46, 123, 125].

Dos parâmetros relacionados à vacina, os que mais impactaram os resultados dos estudos foram: a eficácia/efetividade da vacina, em 20 estudos [15, 46, 121, 122, 124-127, 129, 130, 132, 134-136, 138-143]; o tempo de imunidade conferido pela vacina, em quatro estudos

[122, 129, 133, 139]; o número de revacinações [137]; a cobertura vacinal [131]; e a proteção de rebanho [20, 126, 135].

O custo da vacinação impactou nove estudos [120, 121, 125, 129, 131, 132, 139, 141, 142]; a taxa de desconto, seis estudos [120, 121, 128-130, 138]; e os custos do manejo da doença (tratamento ambulatorial e/ou hospitalar) impactaram cinco estudos [122, 128, 134, 141, 143].

Tabela 3. Características gerais dos estudos de avaliação econômica da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23)

Estudo	País	Ano de publicação	Tipo de estudo	Modelo	Horizonte temporal (anos)	Taxa de desconto	Perspectiva
Hoshi [142]	Japão	2015	ACU	Markov	15	C e D: 3%	Pagador
De Soarez [46]	Brasil	2015	ACE	Markov	10	C e D: 5%	Sistema público de saúde e sociedade
Jiang [20]	Reino Unido	2014	ACU	Markov	Toda a vida	C e D: 3,5%	Sistema público de saúde
Michaelidis [131]	Estados Unidos	2013	ACU	Markov	Toda a vida	C e D: 3%	Sociedade
Grzesiowski [125]	Polônia	2012	ACU e ACE	Markov	Toda a vida	C e D: 5%	Sistema público de saúde
Jiang [126]	Alemanha	2012	ACU	Markov	Toda a vida	C e D: 3%	Terceiro pagador e sociedade
Smith [135]	Estados Unidos	2012	ACU	Markov	Toda a vida	C e D: 3%	Sociedade
Castañeda-Orjuela [141]	Colômbia	2011	ACE	Árvore de decisão	5	C e D: 3%	Pagador
Akin [143]	Turquia	2011	ACE	Árvore de decisão	5	C e D: 3%	Sistema público de saúde
Neto [140]	Brasil	2011	ACE	Árvore de decisão	5	C e D: 5%	Sistema público de saúde, hospital público e sociedade
Smith [137]	Estados Unidos	2009	ACU	Markov	Toda a vida	C e D: 3%	Sociedade
Smith [136]	Estados Unidos	2008	ACU	Markov	Toda a vida	C e D: 3%	Sociedade
Evers [124]	Bélgica, França, Espanha, Escócia, Suécia, Dinamarca, Reino Unido, Alemanha, Itália e Holanda	2007	ACU	Coorte	Toda a vida	C e D: 3%	Sociedade
Merito [15]	Itália	2007	ACE	Coorte	5	C: 3%	Serviço público de saúde
Mangtani [127]	Inglaterra e País de Gales	2005	ACE	Coorte	10	C: 6% D: 1,5%	Sistema público de saúde e sociedade
Melegaro [128]	Inglaterra e País de Gales	2004	ACE	Coorte	Toda a vida	C e D: 3%	Sistema público de saúde
Sisk [134]	Estados Unidos	2003	ACU	Markov	Toda a vida	C e D: 3%	Sociedade
Amazian [120]	França	2002	ACE	Markov	6	C e D: 5%	Paciente e pagador
Plans [129]	Catalunha, Espanha	2002	ACE	Não declarado	5	C e D: 5%	Sistema público de saúde
Postma [130]	Holanda	2001	ACE	Coorte	5	C: 4%	Sistema de saúde
Weaver [138]	Estados Unidos	2001	ACU	Árvore de decisão	6	C e D: 3%	Sociedade
Ament [121]	Bélgica, França,	2000	ACU	Coorte	Toda a vida	C e D: 3%	Sociedade

	Escócia, Espanha e Suécia						
De Graeve [123]	Bélgica	2000	ACE	Árvore de decisão	5	C e D: 5%	Sociedade
Sisk [132]	Estados Unidos	1997	ACU	Markov	Não declarado	C e D: 3%	Sociedade
Baltussen [122]	Holanda	1997	ACE	Árvore de decisão	Não declarado	C e D: 5%	Sociedade
Sisk [133]	Estados Unidos	1986	ACE	Não declarad o	Não declarado	C e D: 5%	Sistema público de saúde e sociedade
Willems [139]	Estados Unidos	1980	ACU	Não declarad o	Toda a vida	C e D: 5%	Sistema público de saúde e sociedade

ACE – análise de custo-efetividade; ACU – análise de custo-utilidade; C – custos; D – desfechos

Tabela 4. Definições das síndromes clínicas adotadas e desfechos avaliados nos estudos de avaliação econômica da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23)

Estudo	Definições do estudo para DPI	Definições do estudo para pneumonia	Desfechos
Hoshi [142]	MP, bacteremia (com ou sem PP)	Pneumonia por todas as causas	QALY
De Soarez [46]	MP; SP; <i>S. pneumoniae</i> como causa de doença (CID-10, B95.3)	Pneumonias por todas as causas, PP (CID-10 código J13)	AVG; hospitalizações evitadas; mortes evitadas
Jiang [20]	MP,PPB	PPNB (32% dos pacientes hospitalizados)	QALY; casos de DPI evitados; casos de PPNB evitados
Michaelidis [131]	DPI	Pneumonia não considerada	QALY; casos de DPI evitados; mortes por DPI evitadas
Grzesiowski [125]	MP	PPNB, PPB	QALY; hospitalizações evitadas; mortes evitadas; número de infecções pneumocócicas evitadas; AVG
Jiang [126]	MP,PPB	PPNB (40% de origem pneumocócica)	QALY; casos de DPI evitados; casos de PPNB evitados
Smith [135]	DPI	PPNB (30% de todas as pneumonias)	QALY; casos de DPI evitados; mortes evitadas; hospitalizações por PPNB evitadas
Castañeda-Orjuela [141]	MP; PP invasiva	Pneumonia por todas as causas (CID-10 códigos J10-J18)	AVG; casos de pneumonia, PP e meningites evitados; mortes evitadas
Akin [143]	PPB	PPNB	AVG; casos de PPB e PPNB evitados
Neto [140]	PPB	PPNB	AVG; casos de PPB e PPNB evitados
Smith [137]	DPI	Pneumonia não considerada	QALY; casos de DPI evitados; mortes evitadas
Smith [136]	DPI	Pneumonia não considerada	QALY; casos de DPI evitados; mortes evitadas
Evers [124]	DPI (MP e bacteremia)	Pneumonia não considerada	QALY
Merito [15]	PPB; MP	Pneumonia não considerada	AVG; infecções evitadas
Mangtani [127]	PPB	PPNB	AVG; mortes evitadas
Melegaro [128]	MP, septicemia pneumocócica, PP, <i>S. pneumoniae</i> como causa da doença (CID-10, B95.3)	Pneumonia não considerada	AVG
Sisk [134]	DPI (MP e bacteremia)	Pneumonia não considerada	QALY
Amazian [120]	PPB	Pneumonia não considerada	AVG; mortes evitadas
Plans [129]	Não considera DPI	PP	AVG
Postma [130]	MP; SP; PP	Pneumonia não considerada	AVG
Weaver [138]	PPB	Pneumonia não considerada	QALY
Ament [121]	DPI (MP e bacteremia)	PP (30% a 50% das PACs que requerem hospitalização)	QALY
De Graeve [123]	MP	PP	AVG

Sisk [132]	PPB	Pneumonia não considerada	QALY
Baltussen [122]	Não considera DPI	PP (15% a 40% de todas as pneumonias)	AVG
Sisk [133]	Não considera DPI	PP (15% de todas as pneumonias)	AVG
Willems [139]	Não considera DPI	PP (15% de todas as pneumonias)	QALY

AVG – Anos de vida ganhos; QALY – *Quality-Adjusted Life Year* (ano de vida ajustado pela qualidade); DPI – Doença pneumocócica invasiva; DP – doença pneumocócica; PPNB – pneumonia pneumocócica não bacterêmica; PPB – pneumonia pneumocócica bacterêmica; PP – pneumonia pneumocócica (bacterêmica ou não bacterêmica); PNP – pneumonia não pneumocócica; (PAC) – Pneumonia adquirida na comunidade; MP – meningite pneumocócica.

Tabela 5. Estratégias, cobertura e eficácias vacinais adotadas nos estudos de avaliação econômica da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23)

Estudo	Estratégias vacinais comparadas	População	Cobertura vacinal	Cobertura de sorotipos	Eficácia da VPP23 adotada	Fonte
Hoshi [142]	- VPP23 (vários esquemas) - VPC13	≥ 65 anos	50,4%	VPP23 DPI: 60,0% PPNB: 62,9% VPC13 DPI: 46,0% PPNB: 49,3%	VPP23 DPI: 82% (ano 1) – 33,8% (ano 7) VPC13 DPI: 75% (ano 1) – 29,1% (ano 15) Pneumonia por todas as causas: 45% (ano 1) – 17,5% (ano 15)	[63, 90, 135]
De Soarez [46]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 60 anos	80%	Não especificado	DPI: 68% (ano 1) – 52,7% (ano 10) Pneumonia por todas as causas: 25% (ano 1 a 5) PP: 45% (ano 1 a 5)	[57, 90]
Jiang [20]	- VPP23 - VPC13 - Não vacinar	≥ 65 anos	1ª dose: 70,5% 2ª dose (após 5 anos): 3,4% dos vacinados	VPP23: 89,4% VPC13: 76,3%	PPNB: 39% DPI: 74% Queda de eficácia: 82% (ano 1) – 15% (ano 8)	
Michaelidis [131]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	51% (ano 1) – 65% (ano 10)	74,1%	DPI: 80% (ano 1) – 33% (ano 7) Perda gradual da eficácia	[136, 175]
Grzesiowski [125]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	5% (ano 1) – 50% (ano 10) Aumento gradual	VPP23: 82,1%	PPNB: 21% (ano 1) PPB e MP: 64% (ano 1) Perda gradual da eficácia Duração da proteção: 8 anos	[91, 99, 103, 175-182]
Jiang [126]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 60 anos	Revacinação: 3%	VPP23: 89,4% VPC13: 76,3%	DPI: 74% NBPP: 39% Perda gradual da eficácia Duração da proteção: 8 anos	[57, 91, 175, 183, 184]
Smith [135]	- VPC13 + VPP23 - VPC13 - VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	60,1% Adulto alto risco: 33,9%	Não especificado	DPI: 80% Imunocomprometidos: sem eficácia Perda gradual da eficácia Menor eficácia com maior idade da coorte	[57] e painel de especialistas
Castañeda-Orjuela [141]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 60 anos	70%	63%	PNM: 10% PP: 50% MP: 52%	[114, 175]

Akin [143]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 60 anos	Idosos: 60% Adulto alto risco: 40%	Não especificado	NBPP (idosos): 21% NBPP (adulto de alto risco): 21% BPP (idosos): 60% BPP(adulto de alto risco): 50%	[57, 91, 99, 103, 176, 178, 180-182, 185, 186]
Neto [140]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 60 anos	60%	Não especificado	NBPP: 21% BPP: 64% Perda gradual da eficácia (10% ao ano) Duração da proteção: 5 anos	[57, 91, 99, 176, 178, 180-182, 186, 187]
Smith [137]	-VPP23 dose única -VPP23 com revacinação -Não vacinar	≥ 65 anos	Não especificado	76,6% (coorte 65 – 69 anos)	DPI (coorte 65 anos): 80% (ano 1) – 33% (ano 7) Perda gradual da eficácia Menor eficácia com maior idade da coorte	[57] e painel de especialistas
Smith [136]	-VPP23 dose única -VPP23 com revacinação -Política vigente de vacinação -Não vacinar	≥ 65 anos	100%	76,6% (coorte 65 – 69 anos)	DPI (coorte 65 anos): 80% (ano 1) – 33% (ano 7) Perda gradual da eficácia Menor eficácia com maior idade da coorte	[57] e painel de especialistas
Evers [124]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	Não especificado	Não especificado	DPI 75% Duração da proteção: 6 anos	[57]
Merito [15]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	Não especificado	96%	DPI (65-74 anos): 80% (anos 1 a 3) – 71% (anos 4 e 5) Perda gradual de eficácia Menor eficácia com maior idade da coorte	[57]
Mangtani [127]	- VPP23 dose única - VPP23 com revacinação - Não vacinar	≥ 65 anos	Ano 1: 65% Ano 2: 68% Ano 3: 70% Ano 4 em diante: 5%	Não especificado	DPI: 50% Duração da proteção: 5 anos	[57, 176, 188]
Melegaro [128]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	100%	Não especificado	DPI: 65% Duração da proteção: 6,5 anos	[57, 189]
Sisk [134]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 50 anos	52%	88,3%	DPI: 93% (ano 1) – 81% (ano 6) Perda gradual da eficácia	[57]
Amazian [120]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	Não especificado	Não especificado	BP (65-74 anos): média de 80% (ano 1) – 58% (ano 6) Perda gradual da eficácia Menor eficácia com maior idade da coorte	[57]
Plans [129]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	70%	87%	PP: 49%	[57]
Postma [130]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	Não especificado	80%	DPI (65-69 anos): 90% (ano 1) – 70% (ano 5) Perda gradual da eficácia Menor eficácia com maior idade da coorte	[57, 176, 190]
Weaver [138]	- VPP23 - Vacina <i>influenza</i> - VPP23 + Vacina <i>influenza</i>	≥ 65 anos	15%	Não especificado	BPP: 82% (ano 1) Perda gradual da eficácia Duração da proteção: 6 anos	[57]

	- Não vacinar					
Ament [121]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	100%	Não especificado	DPI 75% (ano 1) PP 75% Duração da proteção: 6 anos	[57]
De Graeve [123]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	Não especificado	Não especificado	PP e MP: 55% (população com 65 anos) Duração da proteção: 5 anos	[57]
Sisk [132]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	100%	Não especificado	DPI: 88% Perda gradual da eficácia; Menor eficácia com maior idade da coorte Duração da proteção: 6 anos	[57]
Baltussen [122]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 55 anos	100%	Não especificado	DPI: 60% Duração da proteção: 5 anos*	[57, 176]
Sisk [133]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	Não especificado	75%	DP: 80% Duração da proteção: 8 anos*	Não relatado
Willems [139]	- VPP23 - Não vacinar	≥ 65 anos	100%	75%	DP: 80% Duração da proteção: 8 anos*	Não relatado

DPI – Doença pneumocócica invasiva; DP – doença pneumocócica; VPP23 – vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente; VPC13 – vacina pneumocócica conjugada 13-valente; NBPP – pneumonia pneumocócica não bacterêmica; BPP – pneumonia pneumocócica bacterêmica; PP – pneumonia pneumocócica (bacterêmica ou não bacterêmica); NPP – pneumonia não pneumocócica; PNM – pneumonia de todas as causas; MP – meningite pneumocócica; BP – bacteremia pneumocócica.

*Não fica clara a redução.

Tabela 6 - Custos incluídos nos estudos de avaliação econômica da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23)

Estudo	Moeda (ano)	Custo da vacina***	Custos	Fontes
Hoshi [142]	Iene (2014)	Dose: VPP23: 8.116 Dose: VPC13: 10.776	Vacina; tratamento de meningite e bacteremia, sequela de meningite	Custos locais (<i>Status Survey on Medical Care Benefits</i>)
De Soarez [46]	US dólares (2011)	Dose: 6,26 Administração: 1,90 Desperdício: 0,31	Vacina e administração; hospitalização e assistência ambulatorial; transporte; perda de produtividade	Custos locais
Jiang [20]	Libras (2011)	Dose: VPP23: 8,32 Dose: VCP13: 49,10 Administração: 6,92	Custos da vacina e administração; hospitalização da PPNB; assistência ambulatorial, tratamento da DPI e da PPNB; sequelas da meningite	Custos locais
Michaelidis [131]	US dólares (2011)	Dose e administração: 33,47 Programa: 10	Custos diretos e indiretos; programa de vacinação; vacina e administração; eventos adversos; hospitalização DPI	Custos locais
Grzesiowski [125]	PolishZloty - PLN (2009)	Dose: 31,89	Vacina (reembolso de 50%) e administração; hospitalização e assistência ambulatorial; sequela da meningite	Custos locais (<i>National Health Fund & Health Care System</i>)
Jiang [126]	Euro (2010)	Dose (sistema privado): 30,25 Dose (sociedade): 38,45	Vacina e administração; hospitalização e assistência ambulatorial para PPNB; sequelas auditivas e neurológicas da meningite; perda de produtividade	Custos locais
Smith [135]	US dólares (2006)	Dose VPP23 e administração: 43 Dose VPC13 e administração: 128	Vacina e administração; eventos adversos; hospitalização e tratamento da DPI e da doença não-invasiva	Custos locais
Castañeda-Orjuela [141]	US dólares (2008)	Dose: 8	Vacina e administração; assistência ambulatorial para pneumonias e meningites	Banco de dados nacional (<i>Bogota's Health Service</i>)
Akin [143]	Turkish Lira - YTL (2008)	Dose: 30,48	Vacina; hospitalização	Estudo retrospectivo local
Neto [140]	Reais (2008)	Dose: 27,00	Vacina; hospitalização	Estudo retrospectivo local Custos locais
Smith [137]	US dólares (2003)	Dose Vacina e administração: 30	Vacina e administração; DPI; eventos adversos	Custos locais (<i>Health cost & utilization project, Medicare</i>)
Smith [136]	US dólares (2003)	Dose Vacina e administração: 30	Vacina e administração; mortes por DPI; pacientes com DPI que receberam alta; eventos adversos por dose da vacina	Custos locais(<i>Healthcare cost & utilization project, Medicare</i>)

Evers [124]	Euro (1999)	Dose vacina: Bélgica: 17,9; Dinamarca: 16,6 Reino Unido: 14,4; França: 13,6; Alemanha: 27,1; Itália: 25,8; Holanda: 17,5; Escócia: 14,4; Espanha: 14,4; Suécia: 7,5; Administração: 3,00 em todos os países	Vacina e administração; hospitalização; admissão hospitalar; tempo de estadia	Custo locais
Merito [15]	Euro (2001)*	Dose: 12,28	Vacina e administração; transporte da vacina; assistência ambulatorial; hospitalização; radiografia de tórax	Custos locais
Mangtani [127]	Libras (1998/99)	Dose: 4,79 Administração: 191	Programa de vacinação; vacina e administração; pneumonia não-bacteriana; doença pneumocócica	Custos locais
Melegaro [128]	Libras (2000)	Dose: 9,94 Administração: 1,50	Consulta médica; tratamento inicial; assistência ambulatorial e UTI (medicação, enfermagem, diagnóstico, tratamento); vacina: dose e transporte	Custos locais
Sisk [134]	US dólares (1995)	Dose vacina e administração: 15,86	Vacina e administração; eventos adversos; hospitalização por DPI	Custos locais
Amazian [120]	Franco francês (1997)	Dose: 89 (incluindo taxas) Administração e consulta: 115	Vacina; hospitalização	Custos locais
Plans [129]	Euro (1996)	Dose: 11,51	Vacina e administração; eventos adversos da vacina; PP	Custos locais
Postma [130]	Euro (1995)	Dose: 12	Vacina; hospitalização	Custos locais
Weaver [138]	US dólares (1996)	Dose: 8,02	Programa de vacinação; vacina; hospitalização por bacteremia; eventos adversos	Custos locais
Ament [121]	ECU (1995)**	Bélgica: 19 França: 13,8 Escócia: 14,3 Espanha: 11,5	Vacina e administração; hospitalização; eventos adversos	Custos locais

		Suécia: 10,2		
De Graeve [123]	ECU (1995)	Dose: 18,7 Administração: 15	Hospitalização; atendimento ambulatorial; eventos adversos	Preços oficiais e uso de recursos com base em hospitais locais
Sisk [132]	US dólares (1993)	Dose e administração: 12	Vacina e administração; eventos adversos; hospitalização	<i>Medicare</i>
Baltussen [122]	ECU (1995)	Dose e administração: 20,19	Vacina; tratamento da doença pneumocócica; hospitalização	Preço de varejo e <i>Academic Hospital Maastricht</i>
Sisk [133]	US dólares (1983)	Dose: 4,43 Administração: 6,94	Vacina e administração; tratamento da doença pneumocócica e hospitalização	Custos locais
Willems [139]	US dólares (1978)	Dose: 4,90 Administração: 6,47	Vacina; hospitalização; atendimento ambulatorial	Custos locais

ECU – *European Currency Unit*

*Todos os custos foram ajustados para o euro 2001, mas alguns estão com preços em euro 2004.

**Os custos foram apresentados em ECU de 1995, porém, foram usados preços de vacina em euro 1998.

***Os custos apresentados para as doses são da VPP23. Nos estudos que também analisaram a VPC13, ambos os custos estão descritos.

Tabela 7 - RCEI dos estudos de avaliação econômica da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente (VPP23), segundo perspectiva e fonte de financiamento, em dólares internacionais (I\$) de 2015

		RCEI	
		Perspectiva	
Estudo	Financiamento	Sociedade	Sistema de Saúde
Hoshi [142]	Ministério da Saúde do Japão		48.670,44/QALY**
De Soarez [46]	Ministério da Saúde do Brasil	448,32/AVG	8.972,78/AVG**
Jiang [20]	Indústria farmacêutica		9.229,06/ QALY**
Michaelidis [131]	NIAID e <i>University of Pittsburgh</i>	49.993,23/QALY	
Grzesiowski [125]	O autor declara nenhum conflito de interesse		1.358,37/QALY
Jiang [126]	Indústria farmacêutica	32.212,09/QALY	21.339,90/QALY*
Smith [135]	NIAID	35.627,92/QALY†	
Castañeda-Orjuela [141]	Não declarado		1.748,97/AVG*
Akin [143]	Indústria farmacêutica		6.952,57/AVG
Neto [140]	Indústria farmacêutica	Econômica ^l	10.423,09/AVG** 7.928,14/AVG***
Smith [137]	Não declarado	35.007,93/QALY	
Smith [136]	Indústria farmacêutica e <i>St. Margaret's Foundation</i>	31.010,86/QALY	
Evers [124]	Indústria farmacêutica	65 anos: 13.850,38/QALY (Dinamarca) 65 anos: 35.464,70/QALY (Suécia)	
Merito [15]	Não declarado		36.825,94/ AVG**
Mangtani [127]	<i>Wellcome Foundation</i>	Sem booster: 10.321,42/AVG Com booster: 16.146,84/AVG	Sem booster: 12.077,00/AVG** Com booster: 17.902,42/AVG**
Melegaro [128]	<i>Medical research council</i> (Reino Unido) e <i>European Union Grants</i>		16.875,58/AVG**
Sisk [134]	CDC	Excluindo custos futuros – imunocompetentes: 5.565,83/QALY Incluindo custos futuros – imunocompetentes: 18.503,05 QALY	
Amazian [120]	Não declarado		28.869,64/AVG
Plans [129]	Não declarado		Econômica ^l **
Postma [130]	Não declarado		17.959,06/AVG**
Weaver [138]	CDC	84.636,39/QALY	

Ament [121]	Não declarado	26.430,66/AVG (Espanha) a 51.077,13/AVG (Suécia)	
De Graeve [123]	Não declarado	≥ 65 anos: Econômica ^l	
Sisk [132]	CDC	Econômica ^l	
Baltussen [122]	Indústria farmacêutica	29.872,50/AVG	
Sisk [133]	Não declarado	3 anos de duração de imunidade: 5.682,77/AVG 3 anos de duração de imunidade e PP: 15.298,23/AVG	Econômica ^l
Willems [139]	Não declarado		3.907/QALY

NIAID – *National Institute of Allergy and Infectious Disease*; QALY – *Quality Adjusted Life Year*, ano de vida ajustado pela qualidade; AVG – Ano de vida ganho; CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*; PP – pneumonia pneumocócica.

*Terceiro pagador.

**Sistema público.

***Hospital público.

Política de vacinação atual – VPP23 aos 65 anos e em adultos com comorbidades.

^lEconômica – Estratégia mais efetiva e mais barata.

6.9. Avaliação da qualidade do relato dos estudos de avaliação econômica

O percentual de relato dos itens do *checklist* CHEERS é sumarizado na Figura 4. O Anexo 3 apresenta a qualidade do relato de cada estudo incluído na revisão sistemática (Quadro 2). Todos os estudos descreveram e informaram de forma assertiva: o título, a população alvo e a perspectiva da análise; o contexto da avaliação; os comparadores do cenário contra a vacinação antipneumocócica; a taxa de desconto e os desfechos avaliados; os métodos analíticos, os parâmetros do modelo e a descrição completa dos resultados; a análise de sensibilidade (heterogeneidade); e a discussão dos achados.

A descrição clara e completa do resumo e a declaração do financiamento do estudo e dos conflitos de interesse foram relatados em menos de 60% dos estudos. Os demais itens foram relatados em 80% a 94% dos estudos. Adicionalmente, os estudos relataram em média 24 itens (88,8%) (Figura 5).

Figura 4. Qualidade metodológica do relato das avaliações econômicas em saúde completas por item do *checklist* CHEERS (n=27).

Figura 5. Porcentagem de itens do *checklist* CHEERS alcançados para cada estudo incluído na revisão sistemática.

Houve melhora da qualidade do relato dos estudos ao longo dos anos. Observou-se que os estudos publicados entre 2011 e 2015 apresentaram valores acima da média (88,8%), enquanto que aqueles publicados nos períodos anteriores apresentaram valores dentro da média (Figura 6).

Figura 6. Porcentagem de itens do *checklist* do CHEERS relatados por grupos de estudos estratificados pela data de publicação.

7 DISCUSSÃO

7. DISCUSSÃO

A vacinação pneumocócica em idosos continua sendo um tópico importante para a saúde pública, dado o aumento da expectativa de vida global, o aumento da resistência a antibióticos e a consequente necessidade de prevenção de doenças transmissíveis. Adicionalmente, orçamentos cada vez mais restritos impõem desafios adicionais para a incorporação de novas vacinas no PNI.

Nesta revisão, foram analisados 27 estudos de avaliações econômicas completas para introdução da VPP23 em adultos com 60 anos ou mais, realizados entre 1986 e 2015. A maioria dos estudos (86%) foi realizada em países europeus ou na América do Norte. Estudos em países em desenvolvimento foram publicados apenas nos últimos anos.

Apesar da diversidade de síndromes clínicas incluídas, das diferentes definições de cada síndrome, da grande variabilidade nas estratégias vacinais comparadas, da variação nas estimativas de eficácia e de coberturas vacinais e dos custos hospitalares e ambulatoriais das doenças pneumocócicas, a maioria dos estudos incluídos apresentou RCEI por QALY ou AVG favoráveis.

Semelhante ao encontrado por Ogilvie [114], a maioria (85%, 23/27) dos estudos incluídos nesta revisão considerou a vacinação com a VPP23 uma estratégia custo-efetiva para a prevenção da DPI em adultos com 60 anos ou mais. Seis destes estudos consideraram a VPP23 uma estratégia econômica (quatro foram financiados pela indústria e dois não declararam a fonte de financiamento). Estes resultados devem ser interpretados com cautela pela possibilidade de viés introduzido pela fonte financiadora

do estudo, já apontado em outras revisões na área da saúde e em análise de vacinas [191-193].

Alguns estudos analisaram o custo-efetividade da vacinação em outras faixas etárias, mas a vacinação foi sempre mais custo-efetiva no grupo dos adultos com mais de 60 anos em razão da maior incidência da doença e da vulnerabilidade deste grupo, para o qual o custo da vacinação tem o potencial de diminuir gastos em hospitalizações e de prover maior qualidade de vida e expectativa de vida aos idosos [122, 123, 129, 139]. Os estudos que incluíram estratégias de vacinação em faixas etárias mais novas [129] ou estenderam a vacinação até os 70 anos e 85 anos [136, 137] mostraram RCEI mais altas, tornando a vacinação menos vantajosa nessas faixas etárias.

Esta revisão identificou os parâmetros e pressupostos metodológicos que impactaram os resultados das análises conduzidas: estimativas da carga de doença, eficácia/efetividade da VPP23 e efeitos da proteção de rebanho.

7.1. Estimativas de carga da doença

Estimar a carga de doença pneumocócica em adultos é um grande desafio. O diagnóstico de DPI, baseado em hemocultura, é pouco sensível e dependente das práticas médicas e da vigilância. O diagnóstico etiológico das pneumonias é pouco sensível e pouco específico [114]. As estimativas de incidência da doença pneumocócica, em particular das pneumonias, da letalidade e dos custos hospitalares tiveram grande impacto nos resultados dos estudos incluídos.

Identificou-se oito diferentes definições para DPI nos 27 estudos avaliados (Quadro 1), demonstrando a sua heterogeneidade. Uma grande limitação apontada nos estudos diz respeito à obtenção da real incidência da doença pneumocócica em cada país ou região. Estudos como o de Ament e Evers [121, 124], que analisaram o custo-efetividade em países europeus, demonstraram que a diferença observada nos resultados se deve principalmente à grande variedade de incidência e de taxa de mortalidade da doença, assim como a lacunas nos dados dos países e nos respectivos sistemas de vigilância [121, 124, 127, 130].

Sete dos 27 estudos incluíram PPNB nas análises e apresentaram menores RCEI quando comparados aos que incluíram apenas DPI. Assim, são necessárias melhores estimativas locais da incidência de DP, especialmente a PPNB.

7.2. Efetividade/eficácia da vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente

Embora a eficácia/efetividade da VPP23 na proteção contra DPI em adultos jovens saudáveis seja consistente, há muita controvérsia sobre a efetividade dessa vacina na prevenção de pneumonias em populações de maior risco (idosos e imunocomprometidos) [69].

Desde os primeiros estudos a eficácia da VPP23 foi questionada, por ter sido conduzida em estudos de caso controle ou coorte, ao invés de estudos randomizados [120, 122, 123, 133]. Entretanto, alguns autores defendem estes resultados de estudos observacionais por refletirem a efetividade da vacina no mundo real [124].

As metanálises publicadas apresentaram conclusões opostas em relação à prevenção de casos de pneumonia na população idosa promovida pela VPP23 [99, 175]. Em uma metanálise de 10 ensaios clínicos foi relatada eficácia de 74% (IC95% 54–85%) para DPI, com maior efetividade nos países de baixa renda: 86% (IC95% 59–97%). Eficácia para pneumonia de todas as causas só foi significativa nos países de baixa renda, 46% (IC95% 33–57%). Quando considerados os estudos observacionais, a efetividade da vacina polissacarídea em idosos imunocompetentes foi de 68% (IC95% 54–78%) [90].

Revisão sistemática recente da VPP23 em adultos com mais de 60 anos relatou eficácia/efetividade para DPI de 73% (IC95% 10–92%) em quatro ensaios clínicos; 45% (IC95% 15–65%), em três coortes; e 59% (IC95% 35–74%), em três estudos caso-controle. A eficácia/efetividade para PP foi de 64% (IC95% 35–80%) em dois ensaios clínicos e de 48% (IC95% 25–63%) em duas coortes [95]. Outra revisão sistemática recente da VPP23 em adultos com mais de 50 anos relatou eficácia/efetividade para DPI de 50% (IC95% 21–69%) nos estudos de coorte e de 54% (IC95% 32–69%) nos estudos de caso-controle. A eficácia/efetividade para PAC não foi estatisticamente significativa: 4% (IC95% -26–26%) nos ensaios clínicos; 17% (IC95% -26–45%) nos estudos de coorte; e 7% (IC95% -10–21%) nos estudos de caso-controle [90].

Essas incertezas em relação à eficácia/efetividade da VPP23 tiveram grande impacto nas avaliações econômicas da VPP23. Ao se assumir uma efetividade vacinal maior, de acordo com os relatos de Moberley e Falkenhorst [90, 95], esse parâmetro, quando superestimado, enviesa os resultados a favor do programa de vacinação. Grande parte das análises econômicas desta revisão utilizou uma abordagem conservadora e

considerou a eficácia da vacina apenas em casos de DPI, não levando em conta seu benefício em casos de pneumonia.

A maioria dos estudos (74,1%) referiu como fonte das estimativas da eficácia vacinal o estudo de Shapiro e colaboradores [57]. Mas, houve grande variação nos valores relatados pelos autores (13 estudos – cobertura da vacina para os sorotipos locais variando de 60% a 96%). Tal variação pode ter ocorrido pelo fato de a efetividade descrita ter sido calculada levando em consideração a frequência de sorotipos no local do estudo, uma vez que apenas alguns estudos descreveram essa cobertura separadamente [15, 20, 125, 126, 129-134, 136, 137, 139, 142].

A ausência de dados do impacto clínico da revacinação também não permitiu que muitos autores incluíssem esta alternativa nos modelos apresentados. Adicionalmente, alguns estudos sorológicos demonstraram que o nível de anticorpos aumentou após a revacinação, embora tenha ocorrido uma menor resposta imune após a primeira vacinação chamada “hiporresponsividade” [194, 195]. Portanto, revacinações em idosos poderiam levar a uma menor efetividade e, conseqüentemente, a uma RCEI mais alta. Entretanto, alguns pesquisadores assumiram taxas de efetividade da revacinação de pacientes, por meio de um painel de especialistas com a finalidade de estimar a RCEI em cenários com revacinação de idosos [128, 136, 137].

7.3. Proteção de rebanho

Considerando que a VPP23 não protege de colonização da nasofaringe e, portanto, não induz a proteção de rebanho, o uso de modelos estáticos (árvores de decisão e Markov)

foi a escolha de todos os estudos incluídos na revisão. No entanto, o uso das vacinas pneumocócicas em programas de vacinação reduziu significativamente a carga da doença entre adultos [69]. Em países com programas de vacinação pneumocócica infantil maduros (Canadá, Estados Unidos, Alemanha, Holanda e Reino Unido), a DPI pelos sorotipos vacinais (VPC7) foi praticamente eliminada via proteção de rebanho, uma década após a introdução da vacina [196]. Os efeitos indiretos da vacinação infantil também conferiram proteção para PAC em adultos [197].

Somente três estudos mais recentes [20, 126, 135] incorporaram dados de proteção de rebanho resultantes da vacinação de crianças com a VPC13. Nos Estados Unidos, a proteção de rebanho pela vacinação de 80% a 90% das crianças levou a um decréscimo de aproximadamente 38% dos casos de DPI em idosos, em seis anos [198]. Os estudos que assumiram esse pressuposto e variaram a estimativa na análise de sensibilidade tiveram os resultados impactados [20, 126, 135]. Entretanto, há também os efeitos indiretos negativos da vacinação infantil, podendo ocorrer substituição dos sorotipos de pneumococo, ou seja, aumento da incidência de DPI por sorotipos não incluídos nas vacinas conjugadas, resultando em diminuição do benefício gerado pela proteção de rebanho [199].

Diante da estabilização do cenário epidemiológico, após a substituição da VPC7 pela VPC13 na vacinação infantil, faz-se necessário o desenvolvimento de modelos dinâmicos que possam contabilizar os efeitos indiretos dos programas de vacinação infantil nos estudos de avaliação econômica [137]. Porém, a indisponibilidade de dados de transmissão da doença ainda impossibilita a construção desses modelos. Os modelos que

incorporaram a proteção de rebanho utilizaram dados de populações onde houve vacinação com a VPC7, devido ao pouco tempo de substituição desta pela VPC13 na época em que foram desenvolvidos.

7.4. Qualidade do relato dos estudos de avaliação econômica

Os estudos avaliados apresentaram limitações, principalmente relacionadas a três itens: descrição clara e completa do resumo, declaração do financiamento do estudo e declaração dos conflitos de interesse. Um resumo mal redigido, além de poder levar a uma interpretação e a conclusões errôneas pelo leitor, também pode impedir que o estudo seja identificado em buscas nas bases de dados. Já em relação à declaração do financiamento e de conflitos de interesse, observou-se que os estudos mais recentes deixaram claro ambos os campos. Com isso, busca-se maior transparência dos resultados obtidos em relação a qualquer possível viés de interesse.

Houve uma melhora da qualidade do relato dos estudos de avaliação econômica ao longo do tempo. Diversos fatores podem estar relacionados a esta melhora observada, a começar pelo processo de institucionalização e de disseminação do conhecimento no campo da avaliação de tecnologias em saúde (ATS), passando pelo fortalecimento de agências reguladoras, pela criação de protocolos e diretrizes e pelas normas mais exigentes para publicação.

8 CONCLUSÃO

8. CONCLUSÃO

Todos os estudos foram baseados em modelos estáticos, sendo o de Markov o modelo usado com maior frequência. Observou-se um aumento da complexidade metodológica desses estudos, com a inclusão da proteção de rebanho oriunda da vacinação de crianças, assim como de análises considerando a utilização da VPC13 em idosos.

Os parâmetros e pressupostos metodológicos que mais impactaram os resultados das análises conduzidas foram as estimativas da carga de doença (incidência da DP ou PP), eficácia/efetividade da VPP23 e efeitos da proteção de rebanho.

A maioria dos estudos foi conduzida na Europa e nos Estados Unidos. Recentemente, alguns países em desenvolvimento, incluindo o Brasil, realizaram os primeiros estudos deste grupo. Os dados de eficácia/efetividade da vacina, assim como do perfil epidemiológico e de sorotipos da doença nos países em desenvolvimento são escassos, dificultando a produção de resultados acurados sobre os reais benefícios da vacina nesses locais. Estudos de custo-efetividade da VPP23 bem delineados que representem o cenário epidemiológico atual e reduzam as incertezas relacionadas à eficácia/efetividade da vacina são de extrema relevância para informar o processo de tomada de decisão. Somente três estudos incorporaram dados de proteção de rebanho resultantes da vacinação de crianças com a VPC13. Estes modelos utilizaram dados de vacinação com a VPC7 devido ao pouco tempo de substituição desta pela VPC13.

Os estudos de avaliação econômica relataram a maioria dos itens de forma satisfatória. Somente os itens descrição clara e completa do resumo, declaração do

financiamento do estudo e declaração dos conflitos de interesse foram relatados em menos de 60% dos estudos. Houve uma melhora da qualidade do relato dos estudos ao longo do tempo.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jefferson, T. and V. Demicheli, *Polysaccharide pneumococcal vaccines*. BMJ, 2002. **325**(7359): p. 292-3.
2. Lynch, J.P., 3rd and G.G. Zhanel, *Streptococcus pneumoniae: epidemiology and risk factors, evolution of antimicrobial resistance, and impact of vaccines*. Current opinion in pulmonary medicine, 2010. **16**(3): p. 217-25.
3. Parsons, H.K. and D.H. Dockrell, *The burden of invasive pneumococcal disease and the potential for reduction by immunisation*. International journal of antimicrobial agents, 2002. **19**(2): p. 85-93.
4. Tamblyn, S.E., *Pneumococcal vaccine: overcoming barriers to use*. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 1998. **158**(1): p. 87-8.
5. Fedson, D.S., et al., *Pneumococcal polysaccharide vaccination for adults: new perspectives for Europe*. Expert review of vaccines, 2011. **10**(8): p. 1143-67.
6. Dockrell, D.H., M.K. Whyte, and T.J. Mitchell, *Pneumococcal pneumonia: mechanisms of infection and resolution*. Chest, 2012. **142**(2): p. 482-91.
7. Brown, P.D. and S.A. Lerner, *Community-acquired pneumonia*. Lancet, 1998. **352**(9136): p. 1295-302.
8. Mandell, L.A., et al., *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2007. **44 Suppl 2**: p. S27-72.
9. Isturiz, R.E., C.M. Luna, and J. Ramirez, *Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America*. International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases, 2010. **14**(10): p. e852-6.
10. *Active Bacterial Core Surveillance (ABC's) report: Emerging Infection Program Network, Streptococcus pneumoniae Surveillance Report*. 2012.
11. *Pneumococcal disease, risk factors*. 2014; Available from: <http://www.cdc.gov/pneumococcal/about/risk-transmission.htm>.
12. Smith, K.J., *Determining the cost-effectiveness of adult pneumococcal vaccination strategies*. Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research, 2014. **14**(1): p. 1-4.
13. Prior, A.R., et al., *First identified case of VIM-producing carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae in the Republic of Ireland associated with fatal outcome*. Euro surveillance : bulletin Européen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin, 2010. **15**(50).

14. Jackson, M.L., et al., *The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2004. **39**(11): p. 1642-50.
15. Merito, M., et al., *Cost-effectiveness of vaccinating for invasive pneumococcal disease in the elderly in the Lazio region of Italy*. Vaccine, 2007. **25**(3): p. 458-65.
16. Drijkoningen, J.J. and G.G. Rohde, *Pneumococcal infection in adults: burden of disease*. Clin Microbiol Infect, 2014. **20 Suppl 5**: p. 45-51.
17. O'Brien, K.L., et al., *Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates*. Lancet, 2009. **374**(9693): p. 893-902.
18. Musher, D.M., *Streptococcus pneumonia*. Mandell, Douglas, and Bennett's principle and practice of infectious diseases. 7th edition ed. 2010: Churchill Livingstone Elsevier.
19. Vila-Corcoles, A. and O. Ochoa-Gondar, *Preventing pneumococcal disease in the elderly: recent advances in vaccines and implications for clinical practice*. Drugs & aging, 2013. **30**(5): p. 263-76.
20. Jiang, Y., et al., *Cost-effectiveness of vaccinating the elderly and at-risk adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine or 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in the UK*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2014. **14**(6): p. 913-27.
21. Caberlotto, O.J., et al., *[Community-acquired pneumonia in patients in 2 hospital populations]*. Medicina (B Aires), 2003. **63**(1): p. 1-8.
22. Franca, S.A. and C.R. Carvalho, *Effectiveness, safety and tolerability of gatifloxacin, a new 8-methoxyfluoroquinolone, in the treatment of outpatients with community-acquired pneumonia: a Brazilian study*. Braz J Infect Dis, 2002. **6**(4): p. 157-63.
23. Valdivia, G.C., *[Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults]*. Rev Chil Infect, 2005. **22**(Suppl 1): p. S11-7.
24. *Informe regional de SIREVA II, 2009. Tecnologia de Salud para la Calidad de la Atención (THR/HT), OPS/OMS. 2010; Available from: <http://antimicrobianos.com.ar/ATB/wp-content/uploads/2013/01/Informe-Regional-SIREVAII-2009.pdf>.*
25. Caierao, J., et al., *Serotypes and genotypes of invasive Streptococcus pneumoniae before and after PCV10 implementation in southern Brazil*. PLoS One, 2014. **9**(10): p. e111129.
26. *Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2013*, C.f.D.C.a.P. (CDC), Editor. 2013.

27. Nascimento-Carvalho, C.N., et al., [*Invasive pneumococcal strains isolated from children and adolescents in Salvador*]. J Pediatr (Rio J), 2003. **79**(3): p. 209-14.
28. Mantese, O.C., et al., [*Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of invasive strains of Streptococcus pneumoniae*]. J Pediatr (Rio J), 2003. **79**(6): p. 537-42.
29. Fung, H.B. and M.O. Monteagudo-Chu, *Community-acquired pneumonia in the elderly*. Am J Geriatr Pharmacother, 2010. **8**(1): p. 47-62.
30. Kalin, M., et al., *Prospective study of prognostic factors in community-acquired bacteremic pneumococcal disease in 5 countries*. The Journal of infectious diseases, 2000. **182**(3): p. 840-7.
31. Romero-Steiner, S., et al., *Reduction in functional antibody activity against Streptococcus pneumoniae in vaccinated elderly individuals highly correlates with decreased IgG antibody avidity*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 1999. **29**(2): p. 281-8.
32. *Pneumococcal disease*. 17 de setembro de 2017]; Available from: <http://www.who.int/ith/diseases/pneumococcal/en/>.
33. Jackson, M.L., et al., *The burden of community-acquired pneumonia in seniors: results of a population-based study*. Clin Infect Dis, 2004. **39**(11): p. 1642-50.
34. Ewig, S., et al., *New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality*. Thorax, 2009. **64**(12): p. 1062-9.
35. Weycker, D., et al., *Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults*. Vaccine, 2010. **28**(31): p. 4955-60.
36. *The ten leading causes of death in countries of the Americas*. 2006, Washington DC: Pan American Health Organization (PAHO).
37. Novaes, H.M., A.M. Sartori, and P.C. Soares, *Hospitalization rates for pneumococcal disease in Brazil, 2004 - 2006*. Rev Saude Publica, 2011. **45**(3): p. 539-47.
38. Isturiz, R.E., C.M. Luna, and J. Ramirez, *Clinical and economic burden of pneumonia among adults in Latin America*. Int J Infect Dis, 2010. **14**(10): p. e852-6.
39. Johnson, H.L., et al., *Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project*. PLoS medicine, 2010. **7**(10).
40. Schweighofer, C.D., et al., *Consolidation with alemtuzumab improves progression-free survival in patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) in first remission: long-term follow-up of a randomized phase III trial of the German CLL Study Group (GCLLSG)*. Br J Haematol, 2009. **144**(1): p. 95-8.

41. *Informe Regional de SIREVA II, 2010: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores.* 2011, Organización Panamericana de la Salud: Washington DC.
42. *Informe Regional de SIREVA II, 2009: datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis en procesos invasores.* 2010, Organización Panamericana de la Salud: Washington DC.
43. *Informe regional de SIREVA, 2014 - Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis, en procesos invasivos bacterianos.* 2016 [20/04/2018]; Available from: Organización Panamericana de la Salud.
44. Huang, S.S., et al., *Healthcare utilization and cost of pneumococcal disease in the United States.* Vaccine, 2011. **29**(18): p. 3398-412.
45. Wroe, P.C., et al., *Aging population and future burden of pneumococcal pneumonia in the United States.* J Infect Dis, 2012. **205**(10): p. 1589-92.
46. de Soarez, P.C., et al., *Cost-Effectiveness Analysis of Universal Vaccination of Adults Aged 60 Years with 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine versus Current Practice in Brazil.* PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0130217.
47. Santana, C.F., C.N. Ferreira, and H.B. Squiassi, *Budget impact of pneumococcal disease: Brazilian private health care databases analysis.* Value in Health, 2016. **19**: p. A112.
48. van der Poll, T. and S.M. Opal, *Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia.* Lancet, 2009. **374**(9700): p. 1543-56.
49. Ortqvist, A., *Pneumococcal vaccination: current and future issues.* The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology, 2001. **18**(1): p. 184-95.
50. Weinberger, B., et al., *Biology of immune responses to vaccines in elderly persons.* Clin Infect Dis, 2008. **46**(7): p. 1078-84.
51. Vila-Corcoles, A., *Advances in pneumococcal vaccines: what are the advantages for the elderly?* Drugs & aging, 2007. **24**(10): p. 791-800.
52. *Prevention of pneumococcal disease: 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, 1997. **46**(RR-8): p. 1-24.
53. Robbins, J.B., et al., *Considerations for formulating the second-generation pneumococcal capsular polysaccharide vaccine with emphasis on the cross-reactive types within groups.* The Journal of infectious diseases, 1983. **148**(6): p. 1136-59.

54. Fedson, D.S., *The clinical effectiveness of pneumococcal vaccination: a brief review*. Vaccine, 1999. **17 Suppl 1**: p. S85-90.
55. Goldblatt, D., *Bacteria, polysaccharides, vaccines and boosting: measuring and maintaining population immunity*. Archives of disease in childhood, 2008. **93**(8): p. 646-7.
56. Jackson, L.A. and E.N. Janoff, *Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2008. **47**(10): p. 1328-38.
57. Shapiro, E.D., et al., *The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine*. The New England journal of medicine, 1991. **325**(21): p. 1453-60.
58. Kim, Y.K., D. LaFon, and M.H. Nahm, *Indirect Effects of Pneumococcal Conjugate Vaccines in National Immunization Programs for Children on Adult Pneumococcal Disease*. Infect Chemother, 2016. **48**(4): p. 257-266.
59. Stein, K.E., *Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens*. J Infect Dis, 1992. **165 Suppl 1**: p. S49-52.
60. Metersky, M.L., M.T. Dransfield, and L.A. Jackson, *Determining the optimal pneumococcal vaccination strategy for adults: is there a role for the pneumococcal conjugate vaccine?* Chest, 2010. **138**(3): p. 486-90.
61. Musher, D.M., R. Sampath, and M.C. Rodriguez-Barradas, *The potential role for protein-conjugate pneumococcal vaccine in adults: what is the supporting evidence?* Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2011. **52**(5): p. 633-40.
62. Tomczyk, S., et al., *Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥ 65 years: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2014. **63**(37): p. 822-5.
63. Bonten, M.J., et al., *Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults*. N Engl J Med, 2015. **372**(12): p. 1114-25.
64. Namkoong, H., et al., *Theory and strategy for Pneumococcal vaccines in the elderly*. Hum Vaccin Immunother, 2016. **12**(2): p. 336-43.
65. Assaad, U., et al., *Pneumonia immunization in older adults: review of vaccine effectiveness and strategies*. Clin Interv Aging, 2012. **7**: p. 453-61.
66. Kobayashi, M., et al. *Intervals Between PCV13 and PPSV23 Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. 2015 04/09/2015 25/11/2015]; Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6434a4.htm>.
67. van de Vooren, K., et al., *Cost effectiveness of the new pneumococcal vaccines: a systematic review of European studies*. Pharmacoeconomics, 2014. **32**(1): p. 29-45.

68. Pilishvili, T., et al., *Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine*. J Infect Dis, 2010. **201**(1): p. 32-41.
69. Pilishvili, T. and N.M. Bennett, *Pneumococcal disease prevention among adults: Strategies for the use of pneumococcal vaccines*. Vaccine, 2015. **33 Suppl 4**: p. D60-5.
70. *Interim JCVI statement on adult pneumococcal vaccination in the UK*. 2015: Joint Committee on Vaccination and Immunisation.
71. Rodrigo, C., et al., *Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia*. Eur Respir J, 2015. **45**(6): p. 1632-41.
72. Neto, J.T., et al., *Cost-effectiveness analysis of pneumococcal polysaccharide vaccination from age 60 in Sao Paulo State, Brazil*. Human vaccines, 2011. **7**(10): p. 1037-47.
73. Moreira, M., et al., *Impact of the introduction of the pneumococcal conjugate vaccine in the Brazilian routine childhood national immunization program*. Vaccine, 2016. **34**(25): p. 2766-78.
74. Cohen, J.A., et al., *Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial*. Lancet, 2012. **380**(9856): p. 1819-28.
75. Vila-Corcoles, A., *Is the pneumococcal polysaccharide vaccine effective in preventing pneumonia?* Lancet Infect Dis, 2008. **8**(7): p. 405-6.
76. Austrian, R., et al., *Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination*. Trans Assoc Am Physicians, 1976. **89**: p. 184-94.
77. Smit, P., et al., *Protective efficacy of pneumococcal polysaccharide vaccines*. JAMA, 1977. **238**(24): p. 2613-6.
78. Melegaro, A. and W.J. Edmunds, *The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part I. Efficacy of PPV in the elderly: a comparison of meta-analyses*. Eur J Epidemiol, 2004. **19**(4): p. 353-63.
79. Shapiro, E.D. and J.D. Clemens, *A controlled evaluation of the protective efficacy of pneumococcal vaccine for patients at high risk of serious pneumococcal infections*. Ann Intern Med, 1984. **101**(3): p. 325-30.
80. Sims, R.V., et al., *The clinical effectiveness of pneumococcal vaccine in the elderly*. Ann Intern Med, 1988. **108**(5): p. 653-7.
81. Alfageme, I., et al., *Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD*. Thorax, 2006. **61**(3): p. 189-95.
82. Austrian, R., *Surveillance of Pneumococcal Infection for Field Trials of Polyvalent Pneumococcal Vaccines*. Bethesda: National Institutes of Health, 1980.
83. Gaillat, J., et al., *[Clinical trial of an antipneumococcal vaccine in elderly subjects living in institutions]*. Rev Epidemiol Sante Publique, 1985. **33**(6): p. 437-44.

84. Honkanen, P.O., et al., *Incremental effectiveness of pneumococcal vaccine on simultaneously administered influenza vaccine in preventing pneumonia and pneumococcal pneumonia among persons aged 65 years or older*. Vaccine, 1999. **17**(20-21): p. 2493-500.
85. Kawakami, K., et al., *Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia and cost analysis for the elderly who receive seasonal influenza vaccine in Japan*. Vaccine, 2010. **28**(43): p. 7063-9.
86. Koivula, I., et al., *Clinical efficacy of pneumococcal vaccine in the elderly: a randomized, single-blind population-based trial*. Am J Med, 1997. **103**(4): p. 281-90.
87. Maruyama, T., et al., *Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial*. BMJ, 2010. **340**: p. c1004.
88. Ortvist, A., et al., *Randomised trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people*. Swedish Pneumococcal Vaccination Study Group. Lancet, 1998. **351**(9100): p. 399-403.
89. Simberkoff, M.S., et al., *Efficacy of pneumococcal vaccine in high-risk patients. Results of a Veterans Administration Cooperative Study*. N Engl J Med, 1986. **315**(21): p. 1318-27.
90. Moberley, S., et al., *Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2013(1): p. 81.
91. Vila-Corcoles, A., et al., *Protective effects of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the elderly population: the EVAN-65 study*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2006. **43**(7): p. 860-8.
92. Dominguez, A., et al., *Effectiveness of the pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing pneumonia in the elderly*, in *Eur Respir J*. 2010: Switzerland. p. 608-14.
93. Ochoa-Gondar, O., et al., *Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in the general population aged $\geq$ 60 years: 3 years of follow-up in the CAPAMIS study*, in *Clin Infect Dis*. 2014: United States. p. 909-17.
94. Diao, W.Q., et al., *Efficacy of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in preventing community-acquired pneumonia among immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Vaccine, 2016. **34**(13): p. 1496-1503.
95. Falkenhorst, G., et al., *Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis*. PLoS One, 2017. **12**(1): p. e0169368.

96. Kraicer-Melamed, H., S. O'Donnell, and C. Quach, *Corrigendum to "The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis" [Vaccine 34 (2016) 1540-1550]*. Vaccine, 2016. **34**(34): p. 4083-4084.
97. Kraicer-Melamed, H., S. O'Donnell, and C. Quach, *The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine 23 (PPV23) in the general population of 50 years of age and older: A systematic review and meta-analysis*. Vaccine, 2016. **34**(13): p. 1540-1550.
98. Tin Tin Htar, M., et al., *Effectiveness of pneumococcal vaccines in preventing pneumonia in adults, a systematic review and meta-analyses of observational studies*. PLoS One, 2017. **12**(5): p. e0177985.
99. Huss, A., et al., *Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis*. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne, 2009. **180**(1): p. 48-58.
100. Fitzwater, S.P., et al., *The worldwide impact of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine*. Pediatr Infect Dis J, 2012. **31**(5): p. 501-8.
101. Bogaert, D., R. De Groot, and P.W. Hermans, *Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease*. Lancet Infect Dis, 2004. **4**(3): p. 144-54.
102. Givon-Lavi, N., D. Fraser, and R. Dagan, *Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of Streptococcus pneumoniae among their younger siblings*. Pediatr Infect Dis J, 2003. **22**(6): p. 524-32.
103. Whitney, C.G., et al., *Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine*. N Engl J Med, 2003. **348**(18): p. 1737-46.
104. O'Brien, K.L. and R. Dagan, *The potential indirect effect of conjugate pneumococcal vaccines*. Vaccine, 2003. **21**(17-18): p. 1815-25.
105. Weil-Olivier, C., et al., *Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective*. BMC Infect Dis, 2012. **12**: p. 207.
106. Tsaban, G. and S. Ben-Shimol, *Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic review of the literature*. Vaccine, 2017. **35**(22): p. 2882-2891.
107. Rozenbaum, M.H., et al., *Vaccination of risk groups in England using the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine: economic analysis*. BMJ, 2012. **345**: p. e6879.
108. Pletz, M.W., et al., *Impact of pneumococcal vaccination in children on serotype distribution in adult community-acquired pneumonia using the serotype-specific multiplex urinary antigen detection assay*. Vaccine, 2016. **34**(20): p. 2342-8.

109. Loo, J.D., et al., *Systematic review of the indirect effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on pneumococcal disease and colonization*. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. **33 Suppl 2**: p. S161-71.
110. Anderson, R., *Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility?* *Health Econ*, 2010. **19**(3): p. 350-64.
111. De Soarez, P.C., et al., *Contributions from the systematic review of economic evaluations: the case of childhood hepatitis A vaccination in Brazil*. *Cad Saude Publica*, 2012. **28**(2): p. 211-28.
112. Nieto Guevara, J., C. Daza, and R. Smith, *Decrease in Hospitalizations for Pneumonia in Children under Five Years of Age in an Indian Reservation in Panama after the Introduction of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV7)*. *Int J Pediatr*, 2013. **2013**: p. 514578.
113. Thiry, N., P. Beutels, and P. Van Damme, *Economic evaluations of pneumococcal vaccination strategies in adults. A summary of the results*. *Acta Clin Belg*, 2005. **60**(6): p. 338-44.
114. Ogilvie, I., et al., *Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccination in adults: a systematic review of conclusions and assumptions*. *Vaccine*, 2009. **27**(36): p. 4891-904.
115. Gable, C.B., et al., *The cost effectiveness of pneumococcal vaccination strategies*. *Pharmacoeconomics*, 1997. **12**(2 Pt 1): p. 161-74.
116. Postma, M.J., et al., *Pharmacoeconomics of elderly vaccination against invasive pneumococcal infections: cost-effectiveness analyses and implications for The Netherlands*. *Expert Rev Vaccines*, 2003. **2**(4): p. 477-82.
117. *Chapter 5: Systematic reviews of economic evaluations*, in *CRD' guidance for undertaking reviews in health care*. 2009, Centre for Reviews and Disseminations, University of York.
118. Drummond, M.F., *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. 2005: Oxford: Oxford University Press.
119. Husereau, D., et al., *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement*. *Eur J Health Econ*, 2013. **14**(3): p. 367-72.
120. Amazian, K., et al., *Étude coût-efficacité de la vaccination pneumococcique chez les personnes âgées en France (Cost effectiveness analysis of pneumococcal vaccination of older people in France)*. *Médecine et maladies infectieuses*, 2002. **32**: p. 405-417.
121. Ament, A., et al., *Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of older people: a study in 5 western European countries*. *Clin Infect Dis*, 2000. **31**(2): p. 444-50.
122. Baltussen, R.M.P.M., et al., *Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia in The Netherlands*. *European Journal of Public Health*, 1997. **7**(2): p. 152-161.

123. De Graeve, D., G. Lombaert, and H. Goossens, *Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination of adults and elderly persons in Belgium*. Pharmacoeconomics, 2000. **17**(6): p. 591-601.
124. Evers, S.M., et al., *Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination for prevention of invasive pneumococcal disease in the elderly: an update for 10 Western European countries*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2007. **26**(8): p. 531-40.
125. Grzesiowski, P., et al., *Cost-effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccination in people aged 65 and above in Poland*. Hum Vaccin Immunother, 2012. **8**(10): p. 1382-94.
126. Jiang, Y., et al., *Cost-effectiveness of vaccinating adults with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in Germany*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2012. **12**(5): p. 645-60.
127. Mangtani, P., et al., *An economic analysis of a pneumococcal vaccine programme in people aged over 64 years in a developed country setting*. Int J Epidemiol, 2005. **34**(3): p. 565-74.
128. Melegaro, A. and W.J. Edmunds, *The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Part II. A cost-effectiveness analysis for invasive disease in the elderly in England and Wales*. Eur J Epidemiol, 2004. **19**(4): p. 365-75.
129. Plans, P., *[Cost-effectiveness of 23-valent antipneumococcal vaccination in Catalonia (Spain)]*. Gac Sanit, 2002. **16**(5): p. 392-400.
130. Postma, M.J., M.L. Heijnen, and J.C. Jager, *Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination for elderly individuals in The Netherlands*. Pharmacoeconomics, 2001. **19**(2): p. 215-22.
131. Michaelidis, C.I., et al., *Cost-effectiveness of a program to eliminate disparities in pneumococcal vaccination rates in elderly minority populations: an exploratory analysis*. Value Health, 2013. **16**(2): p. 311-7.
132. Sisk, J.E., et al., *Cost-effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia among elderly people*. JAMA, 1997. **278**(16): p. 1333-9.
133. Sisk, J.E. and R.K. Riegelman, *Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia: an update*. Annals of internal medicine, 1986. **104**(1): p. 79-86.
134. Sisk, J.E., et al., *Cost-effectiveness of vaccination against invasive pneumococcal disease among people 50 through 64 years of age: role of comorbid conditions and race*. Ann Intern Med, 2003. **138**(12): p. 960-8.
135. Smith, K.J., et al., *Cost-effectiveness of adult vaccination strategies using pneumococcal conjugate vaccine compared with pneumococcal polysaccharide vaccine*. JAMA, 2012. **307**(8): p. 804-12.
136. Smith, K.J., et al., *Alternative strategies for adult pneumococcal polysaccharide vaccination: a cost-effectiveness analysis*. Vaccine, 2008. **26**(11): p. 1420-31.

137. Smith, K.J., et al., *Age, revaccination, and tolerance effects on pneumococcal vaccination strategies in the elderly: a cost-effectiveness analysis*. Vaccine, 2009. **27**(24): p. 3159-64.
138. Weaver, M., et al., *Cost-effectiveness of combined outreach for the pneumococcal and influenza vaccines*. Arch Intern Med, 2001. **161**(1): p. 111-20.
139. Willems, J.S., et al., *Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal pneumonia*. N Engl J Med, 1980. **303**(10): p. 553-9.
140. Neto, J.T., et al., *Cost-effectiveness analysis of pneumococcal polysaccharide vaccination from age 60 in São Paulo State, Brazil*. Hum Vaccin, 2011. **7**(10): p. 1037-47.
141. Castañeda-Orjuela, C., et al., *Cost-effectiveness of the introduction of the pneumococcal polysaccharide vaccine in elderly Colombian population*. Vaccine, 2011. **29**(44): p. 7644-50.
142. Hoshi, S.L., M. Kondo, and I. Okubo, *Economic Evaluation of Immunisation Programme of 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine and the Inclusion of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in the List for Single-Dose Subsidy to the Elderly in Japan*. PLoS One, 2015. **10**(10): p. e0139140.
143. Akin, L., et al., *Cost of pneumococcal infections and cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination at risk adults and elderly in Turkey*. Hum Vaccin, 2011. **7**(4): p. 441-50.
144. Ferreira, C.N., C.F. Santana, and C. Rufino, *Public Health and Economic Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (Pcv13) in Public and Private System Versus Ppsv23 and No Vaccination in Older Adults*. Value Health, 2015. **18**(7): p. A839.
145. Kuhlmann, A., et al., *Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination of Elderly In Germany*. Value Health, 2015. **18**(7): p. A584.
146. Willems, J.S., *Cost effectiveness and cost benefit of vaccination against pneumococcal pneumonia: implications for clinical practice*. Infect Control, 1982. **3**(4): p. 299-302.
147. Yang, H.K., et al., *Assessing the Public Health Impact and Cost Effectiveness of Pneumococcal Vaccines for Adults 65 Years of Age in Colombia*. Value Health, 2015. **18**(7): p. A871.
148. Jimenez, F.J., et al., *Cost-effectiveness analysis of pneumococcal vaccination in the elderly Spanish population*. British Journal of Medical Economics, 1996. **10**(3): p. 193-202.
149. Patrick, K.M. and F.R. Woolley, *A cost-benefit analysis of immunization for pneumococcal pneumonia*. JAMA, 1981. **245**(5): p. 473-7.
150. Adzic, T., et al., *[Economic aspects of hospitaly treated pneumococcal pneumonia and the results of Pneumo 23 vaccine use in Serbia]*. Srp Arh Celok Lek, 2008. **136**(11-12): p. 625-8.

151. Ament, A.J., et al., [*Cost-benefit analysis of vaccination against pneumococcal pneumonia*]. Ned Tijdschr Geneesk, 1986. **130**(9): p. 407-10.
152. Baltussen, R.M.P.M., A. Ament, and R.F. Leidl, *Kosteneffectiviteit van pneumokokkenvaccinatie van ouderen*. Ned Tijdschr Geneesk, 1997(45).
153. de Graeve, D., et al., *Kosteneffectiviteit van vaccinatie tegen pneumokokkenbacteriëmie bij bejaarden: Resultaten voor België*. Acta Clin Belg, 2000. **55**(5): p. 257-265.
154. De Graeve, D., et al., [*Cost effectiveness of vaccination against pneumococcal bacteremia in the elderly: the results in Belgium*]. Acta Clin Belg, 2000. **55**(5): p. 257-65.
155. Hak, E., D.E. Grobbee, and T.J. Verheij, [*Cost-effectiveness of pneumococcal vaccination of the elderly*]. Ned Tijdschr Geneesk, 1998. **142**(4): p. 201-2; author reply 202-3.
156. Postma, M.H., Marie-Louise, and J.C. Jager, *Cost effectiveness of pneumococcal vaccines for the elderly. A pharmacoeconomic evaluation*. Pharmaceutisch Weekblad, 2002(137): p. 278-282.
157. Ament, A., et al., *Kosten-batenanalyse van vaccinatie tegen pneumokokkenpneumonie*. Ned Tijdschr Geneesk, 1986. **130**(9): p. 407.
158. Joish, V.N., M.R.M.T. Limcangco, and E.P. Armstrong, *Cost-benefit analysis of a pharmacist-advocated pneumococcal vaccination program*. Formulary, 2001. **36**(2): p. 147-156.
159. Chen, Y.H., et al., *Cost benefits of targeting the pneumococcal vaccination program to the elderly population in Taiwan*. Am J Infect Control, 2006. **34**(9): p. 597-9.
160. Gable, C.B., et al., *Pneumococcal vaccine. Efficacy and associated cost savings*. JAMA, 1990. **264**(22): p. 2910-5.
161. Hutton, J., C. Iglesias, and T.O. Jefferson, *Assessing the potential cost effectiveness of pneumococcal vaccines in the US: methodological issues and current evidence*. Drugs Aging, 1999. **15 Suppl 1**: p. 31-6.
162. Plans-Rubio, P., *Pneumococcal polysaccharide vaccine: cost-effectiveness recommendations in adults*. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2005. **5**(5): p. 541-51.
163. Chen, J., et al., *Cost-effectiveness of pneumococcal vaccines for adults in the United States*. Adv Ther, 2014. **31**(4): p. 392-409.
164. Kuhlmann, A., et al., *Potential cost-effectiveness and benefit-cost ratios of adult pneumococcal vaccination in Germany*. Health Econ Rev, 2012. **2**(1): p. 4.
165. Smith, K.J., et al., *Cost-effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine among healthcare workers during an influenza pandemic*. Am J Manag Care, 2010. **16**(3): p. 200-6.

166. Vold Pepper, P. and D.K. Owens, *Cost-effectiveness of the pneumococcal vaccine in the United States Navy and Marine Corps*. Clin Infect Dis, 2000. **30**(1): p. 157-64.
167. Constenla, D.O., et al., *Exploring Variation in Cost-Effectiveness Estimates in Studies that Evaluate Adult Pneumococcal Vaccination in Latin America*. Value Health, 2015. **18**(7): p. A812-A813.
168. Cortes, I., et al., *Systematic review of economic evaluation analyses of available vaccines in Spain from 1990 to 2012*. Vaccine, 2013. **31**(35): p. 3473-84.
169. De la Hoz-Restrepo, F., et al., *Systematic review of incremental non-vaccine cost estimates used in cost-effectiveness analysis on the introduction of rotavirus and pneumococcal vaccines*. Vaccine, 2013. **31 Suppl 3**: p. C80-7.
170. Garcia-Altes, A., *Systematic review of economic evaluation studies: are vaccination programs efficient in Spain?* Vaccine, 2013. **31**(13): p. 1656-65.
171. Postma, M.J., et al., *[Pharmaco-economic aspects of vaccination against invasive pneumococcal infections in persons over 65 years of age; review of the literature on cost effectiveness analysis]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2002. **146**(18): p. 855-9.
172. Quebec, C.d.E.d.T.d.I.S.d. *Cost-effectiveness and cost-utility of a pneumococcal immunization program in Quebec - systematic review*. 1998.
173. Lexau, C.A., et al., *Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine*. JAMA, 2005. **294**(16): p. 2043-51.
174. Simonsen, L., et al., *Impact of pneumococcal conjugate vaccination of infants on pneumonia and influenza hospitalization and mortality in all age groups in the United States*. MBio, 2011. **2**(1): p. e00309-10.
175. Moberley, S.A., et al., *Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults*. Cochrane database of systematic reviews, 2008(1): p. CD000422.
176. Butler, J.C., et al., *Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy. An evaluation of current recommendations*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1993. **270**(15): p. 1826-31.
177. Conaty, S., et al., *The effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccines in adults: a systematic review of observational studies and comparison with results from randomised controlled trials*. Vaccine, 2004. **22**(23-24): p. 3214-24.
178. Dominguez, A., et al., *Effectiveness of pneumococcal vaccination for elderly people in Catalonia, Spain: a case-control study*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America, 2005. **40**(9): p. 1250-7.
179. Lloyd, A., et al., *Cost-effectiveness of heptavalent conjugate pneumococcal vaccine (Prevenar) in Germany: considering a high-risk population and herd immunity effects*. Eur J Health Econ, 2008. **9**(1): p. 7-15.

180. Mooney, J.D., et al., *The impact and effectiveness of pneumococcal vaccination in Scotland for those aged 65 and over during winter 2003/2004*. BMC infectious diseases, 2008. **8**: p. 53.
181. Vila-Corcoles, A., et al., *Effectiveness of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine against invasive pneumococcal disease in people 60 years or older*. BMC infectious diseases, 2010. **10**: p. 73.
182. Vila-Corcoles, A., et al., *Clinical effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumonia in middle-aged and older adults: a matched case-control study*. Vaccine, 2009. **27**(10): p. 1504-10.
183. Middleton, D.B., et al., *Economic evaluation of standing order programs for pneumococcal vaccination of hospitalized elderly patients*. Infection control and hospital epidemiology : the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America, 2008. **29**(5): p. 385-94.
184. Rodriguez-Barradas, M.C., et al., *Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the Veterans Aging Cohort 5-Site Study*. Clin Infect Dis, 2008. **46**(7): p. 1093-100.
185. Hak, E., et al., *Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults*. Neth J Med, 2008. **66**(9): p. 378-83.
186. Fedson, D.S. and C. Liss, *Precise answers to the wrong question: prospective clinical trials and the meta-analyses of pneumococcal vaccine in elderly and high-risk adults*. Vaccine, 2004. **22**(8): p. 927-46.
187. Jackson, L.A., et al., *Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults*. The New England journal of medicine, 2003. **348**(18): p. 1747-55.
188. Mangtani, P., F. Cutts, and A.J. Hall, *Efficacy of polysaccharide pneumococcal vaccine in adults in more developed countries: the state of the evidence*. Lancet Infect Dis, 2003. **3**(2): p. 71-8.
189. Ortvist, A., J. Hedlund, and M. Kalin, *Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features*. Semin Respir Crit Care Med, 2005. **26**(6): p. 563-74.
190. Farr, B.M., et al., *Preventing pneumococcal bacteremia in patients at risk. Results of a matched case-control study*. Archives of internal medicine, 1995. **155**(21): p. 2336-40.
191. Manzoli, L., et al., *Non-publication and delayed publication of randomized trials on vaccines: survey*. Bmj-British Medical Journal, 2014. **348**: p. 11.
192. Catala-Lopez, F., et al., *When Are Statins Cost-Effective in Cardiovascular Prevention? A Systematic Review of Sponsorship Bias and Conclusions in Economic Evaluations of Statins*. Plos One, 2013. **8**(7): p. 8.
193. Bell, C.M., et al., *Bias in published cost effectiveness studies: systematic review*. British Medical Journal, 2006. **332**(7543): p. 699-701.

194. Borgono, J.M., et al., *Vaccination and revaccination with polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccines in adults and infants*. Proc Soc Exp Biol Med, 1978. **157**(1): p. 148-54.
195. Mufson, M.A., et al., *Revaccination with pneumococcal vaccine of elderly persons 6 years after primary vaccination*. Vaccine, 1991. **9**(6): p. 403-7.
196. Shiri, T., et al., *Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Glob Health, 2017. **5**(1): p. e51-e59.
197. van Werkhoven, C.H., et al., *Pneumococcal conjugate vaccine herd effects on non-invasive pneumococcal pneumonia in elderly*. Vaccine, 2016. **34**(28): p. 3275-82.
198. Jackson, L.A. and E.N. Janoff, *Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(10): p. 1328-38.
199. *Changing epidemiology of pneumococcal serotypes after introduction of conjugate vaccine: July 2010 report*. Wkly Epidemiol Rec, 2010. **85**(43): p. 434-6.

Anexo 1 – Termos de indexação usados nas buscas específicas

As estratégias de busca específicas foram construídas utilizando termos de indexação específicos (Mesh, DECS) e palavras-chave para cada uma das bases de dados descritas.

- **MEDLINE:** ("Costs and Cost Analysis"[Mesh] OR "Economics"[Mesh] OR "Cost Savings"[Mesh] OR "Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR "Economics, Pharmaceutical"[Mesh] OR "Economics, Nursing"[Mesh] OR "Economics, Medical"[Mesh] OR "Economics, Hospital"[Mesh]) OR (cost effectiveness[Title/Abstract] OR cost minimization[Title/Abstract] OR cost benefit[Title/Abstract] OR cost utility[Title/Abstract] OR cost consequence[Title/Abstract] OR health economic*[Title/Abstract] OR economic[Title/Abstract]) NOT (letter[ptyp] OR editorial[ptyp] OR historical article[ptyp]) NOT ("child"[MeSH Terms] OR child*[All Fields]) AND ("Pneumococcal Vaccines"[Mesh] OR Pneumococcal vaccine OR pneumococcal vaccination OR pneumococcal immunization)
- **EMBASE:** 'cost'/exp OR 'cost' OR 'pharmacoeconomics'/exp OR pharmacoeconomics OR health economics OR economic OR 'cost effectiveness'/exp OR 'cost effectiveness' OR 'cost utility'/exp OR 'cost utility' OR 'cost benefit'/exp OR 'cost benefit' OR 'cost minimization'/exp OR 'cost minimization' OR 'cost consequence analysis' AND (pneumococcal OR 'pneumo') AND ('vaccine'/exp OR vaccine OR 'vaccination'/exp OR vaccination OR imunization) NOT (child* OR pediatric) AND ('article'/it OR 'review'/it COCHRANE: pneumococcal vaccine
- **WEB OF SCIENCE:** ((pneumococcal AND (vaccine OR vaccination OR immunization)) AND (((((((cost OR cost analysis) OR pharmacoeconomics) OR economics) OR cost effectiveness) OR cost benefit) OR cost minimization) OR cost utility) OR cost consequence) NOT (((children OR child) OR childhood) OR pediatric)))
Refinado por: Tipos de documento: (ARTICLE OR REVIEW)
- **NHS EED:** pneumococcal vaccine AND (cost* OR 23*)
- **SCOPUS:** (TITLE-ABS-KEY(cost\$) OR TITLE-ABS-KEY(health economic\$) OR TITLE-ABS-KEY(pharmacoeconomic\$) OR TITLE-ABS-KEY(cost effectiveness) OR TITLE-ABS-KEY(cost utility) OR TITLE-ABS-KEY(cost minimization) OR TITLE-ABS-KEY(cost benefit) OR TITLE-ABS-KEY(economic\$) OR TITLE-ABS-KEY(cost consequence)) AND (TITLE-ABS-KEY(pneumococcal vaccination) OR TITLE-ABS-KEY(pneumococcal vaccine) OR TITLE-ABS-KEY(pneumococcus vaccine) OR TITLE-ABS-KEY(pneumococcus immunization)) AND NOT (TITLE-ABS-KEY(child\$) OR TITLE-ABS-KEY(childhood) OR TITLE-ABS-KEY(children)) AND (LIMIT-TO(DOCTYPE,"ar") OR LIMIT-TO(DOCTYPE,"re"))

- **LILACS:** (((("CUSTO" or "CUSTO--EFETIVIDADE" or "CUSTO-ANALISE" or "CUSTO-BENEFICIO" or "CUSTO-EFECTIVIDAD" or "CUSTO-EFETIVIDADE" or "CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE" or "CUSTO-EFICACIA" or "CUSTO/BENEFICIO") or "COSTO" or "COSTO EFECTIVIDAD" or "COSTO-BENEFICIO" or "COSTO-CALIDAD" or "COSTO-EFECTIVIDAD" or "COSTO-EFECTIVO" or "COSTO-EFICACIA" or "COSTO-EFICIENCIA" or "COSTO-MINIMIZACION") or "COST" or "COST EFFECTIVENESS" or "COST SAVINGS" or "COST-ANALYSIS" or "COST-BENEFIT" or "COST-BENEFIT ANALYSIS") or "ECONOMIA" or "ECONOMIA DA SAUDE") or "ECONOMIC" or "ECONOMIC ANALYSIS" or "ECONOMIC EVALUATION") and (pneumococica or pneumococcal or neumococo) and (vacina or vaccine or vacuna or imunização or imunization or inmunización)
- **BIREME:** (tw:(pneumococica OR pneumococcal OR neumococica)) AND (tw:(vacina OR vacuna OR vaccine OR imunização OR immunization OR inmunización)) AND (tw:(cost\$ OR custo\$ OR costo\$ OR pharmacoeconomic\$ OR economi\$)) AND NOT (tw:(child\$))
- **SCIELO:** pneumococcal vaccine AND (cost* OR 23*)

Anexo 2 – Resumo e descrição dos pesquisadores que participaram da revisão sistemática

- **Alvaro Mitsunori Nishikawa (AMN):** possui graduação em Farmácia e Bioquímica pela Universidade de São Paulo (2011) e especialização em Princípios e Práticas de Pesquisa Clínica pela *Medical Harvard School*. Atualmente é mestrando do Departamento de Medicina Preventiva da Universidade de São Paulo e gerente de Economia da Saúde e Acesso da Johnson & Johnson. Tem experiência em economia da saúde, medicina baseada em evidências, precificação e biologia molecular aplicada ao diagnóstico.
- **Ana Marli Christovam Sartori (AMCS):** possui graduação em Medicina pela Universidade de São Paulo (1983), mestrado em Medicina Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (1995), doutorado em Medicina Moléstias Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo (2001) e mestrado em Metodologia de Pesquisa em Saúde pela *McMaster University* (2003). Atualmente é professora associada do Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e médica-assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Tem experiência na área de medicina, com ênfase em doenças infecciosas e parasitárias, atuando principalmente nos seguintes temas: vacinas e programas de vacinação, avaliação econômica em saúde, infecção por HIV, doença de Chagas. Pesquisadora do Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Avaliação de Tecnologia em Saúde (IATS) desde janeiro de 2009.
- **Giulia Marcelino Mainardi (GMM):** possui graduação em Nutrição, mestrado em Ciências no Programa de Nutrição em Saúde Pública pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo (2014). Tem experiência na área de Saúde Coletiva, epidemiologia, análise de inquéritos nacionais e internacionais de saúde, treinamentos de antropometria voltados para pesquisa e coleta de dados e avaliações de tecnologias em saúde. Atualmente trabalha em projetos de “Avaliação de tecnologias em saúde, avaliação econômica de programas de saúde” no Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- **Patrícia Coelho de Soárez (PCS):** possui graduação em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará (1993), mestrado em Saúde Pública pela *Harvard School of Public Health* (2003), mestrado em Economia da Saúde pela Universidade Federal de São Paulo (2006) e doutorado em Ciências pelo Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (2009). Professora visitante no *Centre for Health Economics*, da *University of York* (2012). Atualmente é docente do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Coordenadora da Residência Multiprofissional em Saúde Coletiva e Atenção Primária (2013-2017). Tem experiência na área de Saúde Coletiva, com ênfase em economia da saúde, atuando principalmente nas seguintes linhas de pesquisa: avaliação de tecnologias em saúde, avaliação econômica de programas de saúde e adaptação transcultural e validação psicométrica de questionários de produtividade e qualidade de vida.

Anexo 3 – Qualidade do relato de cada estudo incluído na revisão sistemática (Quadro 2)

Seção	No	Item	Hoshi	de Soárez	Jiang	Michaelidis	Grzesiowski	Jiang	Smith	Castañeda	Akin	Neto	Smith	Smith	Evers	Merito	Mangtani	Melegaro	Sisk	Amazian	Plans	Weaver	Postma	Ament	de Graeve	Sisk	Baltussen	Sisk	Willens
Título e resumo	1	Título																											
	2	Resumo																											
Introdução	3	Cenário atual e objetivos																											
Métodos	4	População alvo e subgrupos																											
	5	Contexto e localização																											
	6	Perspectiva do estudo																											
	7	Comparadores																											
	8	Horizonte temporal																											
	9	Taxa de desconto																											
	10	Escolha do desfecho de saúde																											
	11	Mensuração de efetividade																											
	12	Mensuração e valoração dos resultados baseados em preferências																											
	13	Estimando recursos e custos																											
	14	Moeda, data dos preços e conversão																											
	15	Escolha do modelo																											
	16	Pressupostos																											
	17	Métodos analíticos																											
Resultados	18	Parâmetros do estudo																											
	19	Custos e desfechos incrementais																											
	20	Caracterizando a incerteza																											
	21	Caracterizando a heterogeneidade																											
Discussão	22	Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual																											
Outros	23	Fonte de financiamento																											
	24	Conflito de interesse																											

Informado
 Informado parcialmente
 Não informado

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA

Av. Dr. Arnaldo, 455 – 2º andar
Cep 01246-903 – São Paulo

APROVADO EM REUNIÃO DO CONSELHO
DO DEPTO. DE MEDICINA PREVENTIVA
EM: 10/02/2017

São Paulo, 01 de fevereiro de 2017

Projeto de mestrado: Análise de custo-efetividade e revisão sistemática de estudos de avaliação econômica da vacinação universal em adultos acima de 60 anos de idade com a vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente e vacina conjugada 13-valente no Brasil.

Proponente: Álvaro Mitsunori Nishikawa

Supervisor: Prof^a. Dr^a. Patrícia Coelho de Soárez

Parecer

Prof. Dr. Paulo Rossi Menezes
Chefe do Depto. de Medicina Preventiva
FMUSP

O projeto proposto pelo aluno de mestrado Álvaro M. Nishikawa propõe a realização de uma revisão sistemática de estudos que avaliaram a vacina pneumocócica polissacarídea 23-valente em idosos para verificar a existência de avaliação econômica no contexto brasileiro, assim como relatar e comparar as diferentes estratégias metodológicas utilizadas nos estudos publicados e fornecer estimativas para a construção de um novo modelo a ser desenvolvido no projeto.

Trata-se de um projeto muito bem escrito, bastante interessante e relevante para a Saúde Pública. O estudo foi adequadamente fundamentado e justificado, usando-se referências atualizadas e apropriadas ao objeto de estudo. A metodologia do projeto é adequada. O projeto é fatível de ser realizado. Não foram identificados problemas éticos no projeto apresentado.

O presente projeto faz parte de um projeto maior intitulado “Avaliação de custo-efetividade da introdução da vacina antipneumocócica polissacarídica 23-valente no calendário de imunização de rotina das pessoas com 60 anos ou mais” coordenado pela Profa. Patrícia Coelho de Soárez e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP em 05/02/2014, Protocolo de Pesquisa nº 468/13.

Sou favorável ao seguimento do processo junto ao Conselho de Departamento.

Atenciosamente,

Prof^a Dr^a Alicia Matijasevich