Eder Gatti Fernandes

**Avaliação de custo-efetividade da introdução da
vacina tríplice acelular do adulto (dTpa) no
calendário de imunização de adultos do Programa
Nacional de Imunizações no Brasil**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências

Programa de Medicina Preventiva

Orientadora: Profa. Dra. Hillegonda
Maria Dutilh Novaes

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Marli
Christovam Sartori

**São Paulo
2017**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fernandes, Eder Gatti

Avaliação de custo-efetividade da introdução da
vacina tríplice acelular do adulto (dTpa) no
calendário de imunização de adultos do Programa
Nacional de Imunizações no Brasil / Eder Gatti
Fernandes. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Medicina Preventiva.

Orientadora: Hillegonda Maria Dutilh Novaes.

Coorientadora: Ana Marli Christovam Sartori.

Descritores: 1.Vigilância epidemiológica
2.Coqueluche 3.Vacina contra coqueluche 4.Adulto
5.Análise custo-benefício 6.Avaliação de custo-
efetividade

USP/FM/DBD-506/17

À minha esposa Tarcilla e ao meu filho Vicente

AGRADECIMENTOS

Às minhas orientadoras Hillegonda Maria Dutilh Novaes e Ana Marli Sartori, por terem me guiado na construção deste trabalho com tanto estímulo e sabedoria, por serem exemplos de empenho a serem seguidos.

À Patricia Coelho de Soarez, por orientar na revisão sistemática e na análise de custo efetividade.

Aos professores Marcos Amaku e Raymundo Soares de Azevedo Neto por trabalharem no desenvolvimento do modelo dinâmico usado na análise de custo-efetividade.

Aos meus colegas do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, com quem tenho o prazer de conviver e aprender sobre vigilância epidemiológica.

À Helena Keico Sato, por incentivar-me sempre e dar-me oportunidades de crescer profissionalmente nas áreas de vigilância epidemiológica e imunizações.

Aos técnicos das Divisões de Imunização e de Doenças de Transmissão Respiratória do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” por auxiliarem no acesso aos dados de cobertura vacinal e de notificação de coqueluche.

Aos meus colegas do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, com quem exerço a medicina clínica e aprendo infectologia.

Aos funcionários da Divisão Científica, Núcleo de Vigilância Epidemiológica e SAME do Instituto de Infectologia Emílio Ribas por auxiliarem no acesso às fichas de notificação e investigação de coqueluche e aos prontuários.

Aos meus amigos de diretoria no Sindicato dos Médicos de São Paulo, por estarem ao lado na luta por uma saúde pública de qualidade e uma sociedade melhor.

À professora Maria Amelia de Sousa Mascena Veras, professora da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e orientadora do meu mestrado, por abrir portas e incentivar-me na carreira acadêmica.

Aos meus pais Hélio Negri Fernandes e Maria de Lourdes Gatti Fernandes e aos meus irmãos Fabiana e Renato Gatti, por me apoiarem nos meus projetos pessoais profissionais.

À minha esposa Tarcilla, por seu amor, estímulo e compreensão em todos os momentos.

Ao meu filho Vicente, por quem procuro sempre ser uma pessoa melhor.

Esta dissertação ou tese 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. Divisão 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: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. A coqueluche	1
1.2. Vacinas de coqueluche para lactentes e crianças	6
1.3. Epidemiologia	12
1.3.1. Cenário Global	12
1.3.2. Epidemiologia da coqueluche no Brasil	18
1.4. Hipóteses para explicar a reemergência da coqueluche	20
1.5. Vacina tríplice acelular do adulto (dTpa)	24
1.5.1. Imunogenicidade das vacinas dTpa	25
1.5.2. Segurança e eventos adversos após dTap	26

1.5.3.	Eficácia e efetividade da dTpa	28
1.6.	Estratégias de vacinação propostas para o controle da coqueluche	29
1.6.1.	Vacinação de adolescentes e adultos contra coqueluche	30
1.6.2.	Vacinação das mães após o parto e dos comunicantes domiciliares do recém-nascido (<i>cocooning</i>).....	32
1.6.3.	Vacinação pós-parto ou <i>cocooning</i> parcial	34
1.6.4.	Vacinação de profissionais de saúde.....	34
1.6.5.	Vacinação de gestantes	35
1.7.	A nova realidade da vacinação de coqueluche no Brasil	40
1.8.	Justificativa.....	41
2.	OBJETIVOS	44
3.	MÉTODOS	45
3.1.	Revisão sistemática das avaliações econômicas de diferentes estratégias de vacinação de adolescentes e adultos com dTpa.....	45
3.1.1.	Estratégia de busca	45
3.1.2.	Critério de inclusão dos estudos.....	46
3.1.3.	Seleção dos estudos.....	47
3.1.4.	Extração dos dados.....	47
3.1.5.	Dados coletados	47

3.1.6.	Apresentação dos resultados	48
3.2.	A epidemiologia da coqueluche	49
3.2.1.	Desenho do estudo	49
3.2.2.	Local do estudo	49
3.2.3.	Fonte de informação.....	49
3.2.4.	Análise estatística.....	51
3.3.	Utilização dos serviços de saúde por casos de coqueluche em adultos – Assistência ambulatorial e hospitalar dos casos suspeitos de coqueluche atendidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas de 2010 a 2014	51
3.3.1.	Tipo do estudo.....	52
3.3.2.	Local do estudo	52
3.3.3.	Critério de inclusão e período do estudo.....	52
3.3.4.	Fonte de informação.....	53
3.3.5.	Análise estatística.....	53
3.4.	Avaliação de custo-efetividade da introdução da vacina dTpa no calendário de imunização de adultos do PNI.....	54
3.4.1.	População alvo	54
3.4.2.	Desenho de estudo.....	54
3.4.3.	Tipo de análise	54

3.4.4.	Descrição das estratégias a serem comparadas	54
3.4.5.	Perspectiva do estudo	55
3.4.6.	Desfechos	55
3.4.7.	Horizonte temporal.....	55
3.4.8.	Modelo	55
3.4.9.	Taxa de desconto.....	64
3.4.10.	Estimativas demográficas	64
3.4.11.	Estimativas de incidência de coqueluche em crianças menores de um ano	64
3.4.12.	Proporção de casos sintomáticos e de casos sintomáticos que procuram serviço de saúde.....	65
3.4.13.	Estimativas de letalidade da coqueluche	67
3.4.14.	Estimativas de hospitalizações	67
3.4.15.	Custos médicos diretos	68
3.4.16.	Programa de vacinação: estratégia atual e estratégia proposta.....	73
3.4.17.	Estimativa de anos de vida ganhos (AVG)	76
3.4.18.	Apresentação dos resultados	76
3.4.19.	Análise de sensibilidade	77
3.5.	Aspectos éticos	78

4. RESULTADOS	79
4.1. Revisão sistemática	79
4.1.1. Estratégia de busca	79
4.1.2. Características metodológicas dos estudos	81
4.1.3. Parâmetros da vacinação	89
4.1.4. Estimativas epidemiológicas	94
4.1.5. Estimativas de custo	105
4.1.6. Resultados das análises	110
4.2. A epidemiologia da coqueluche	118
4.3. A Utilização dos serviços de saúde associados à coqueluche - Assistência ambulatorial e hospitalar dos casos suspeitos de coqueluche em adultos atendidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas de 2010 a 2014	128
4.4. Avaliação de custo-efetividade da introdução da vacina dTpa no calendário de imunização de adultos	134
4.4.1. Parâmetros usados no modelo	134
4.4.2. Análise do modelo: caso-base	148
4.4.3. Análise de sensibilidade	153
4.4.4. Horizonte temporal de 200 anos	156
5. DISCUSSÃO	161

6. CONCLUSÃO	181
ANEXO A	182
ANEXO B	191
ANEXO C	192
REFERÊNCIAS	194

LISTA DE FIGURAS

Gráfico 1	Coeficiente de incidência por coqueluche e cobertura vacinal com DTP/Hib e DTP – Brasil – 1990 a 2016	20
Figura 1	Modelo dinâmico para avaliação do impacto da vacinação de adultos com dTpa	57
Figura 2	Metodologia do cálculo do custo médio da investigação laboratorial do caso de coqueluche	71
Figura 3	Metodologia do cálculo do custo médio da investigação epidemiológica do caso de coqueluche	73
Figura 4	Fluxograma de seleção de estudos para a revisão sistemática...	80
Quadro 1	Características metodológicas das avaliações econômicas de vacinação com dTpa	84
Quadro 2	Características das vacinas e dos programas de vacinação usadas nas avaliações econômicas de vacinação com dTpa	91
Quadro 3	Incidência da coqueluche e correção da subnotificação usadas nas avaliações econômicas de vacinação com dTpa	96
Quadro 4	Casos leves (ambulatoriais), hospitalizações, complicações e letalidade consideradas nas avaliações econômicas de vacinação com dTpa	100
Quadro 5	Itens considerados nas estimativas de custos nas avaliações econômicas de vacinação com dTpa	107
Quadro 6	Medidas de resumo apresentadas como resultados nas	

	avaliações econômicas de vacinação com dTpa	112
Quadro 7	Tipo de análise de sensibilidade e parâmetros variados nas avaliações econômicas de vacinação com dTpa	115
Gráfico 2	Incidência da coqueluche por faixa etária, de 2011 a 2014, Estado de São Paulo	119
Gráfico 3	Casos suspeitos de coqueluche com idade de 20 a <40 anos, atendidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, distribuídos por ano de início dos sintomas – 2010 a 2014	128
Gráfico 4	Incidência de coqueluche entre adultos com idade de 20 a <40, no Brasil, em um período de 10 anos, considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%	150
Gráfico 5	Incidência de coqueluche entre lactentes menores de um ano de idade, no Brasil, em um período de 10 anos, considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%	150
Gráfico 6	Incidência de coqueluche entre adultos com idade de 20 a <40 anos, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário de incidência média (referência 2015) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%	156

Gráfico 7	Incidência de coqueluche entre lactentes menores de um ano de idade, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário de incidência média (referência 2015) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%	157
Gráfico 8	Incidência de coqueluche entre adultos com idade de 20 a <40 anos, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário de incidência baixa (referência 2002) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%	158
Gráfico 9	Incidência de coqueluche entre lactentes menores de um ano de idade, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário de incidência baixa (referência 2002) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%	158
Gráfico 10	Incidência de coqueluche entre adultos com idade de 20 a <40 anos, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário de incidência alta (referência 2014) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%	159
Gráfico 11	Incidência de coqueluche entre lactentes menores de um ano de idade, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário	

de incidência alta (referência 2014) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%	160
---	-----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Parâmetros usados para o desenvolvimento do modelo dinâmico para avaliação do impacto da vacinação de adultos com dTpa	58
Tabela 2 –	Cobertura vacinal, efetividade, custo da dose, taxa de desperdício e custo de administração assumidos referentes à vacinação com dTpa em adultos	75
Tabela 3 –	Número absoluto de casos de coqueluche no Estado de São Paulo e Brasil anos de 2001 a 2015	118
Tabela 4 –	Cobertura vacinal e homogeneidade das vacinas pentavalente e dTpa no Estado de São Paulo – 2001 a 2015	120
Tabela 5 –	<i>Status</i> vacinal dos casos de coqueluche notificados no Estado de São Paulo – 2007 a 2015	122
Tabela 6 –	Número de óbitos e letalidade entre os casos notificados de coqueluche – Estado de São Paulo – 2007 a 2015	123
Tabela 7 –	Número e proporção de casos confirmados de coqueluche, distribuídos por faixa etária – Estado de São Paulo – 2001 a 2015	125
Tabela 8 –	Número e proporção de casos de coqueluche com idade <1 ano, distribuídos por faixa etária – Estado de São Paulo – 2001 a 2015	126
Tabela 9 –	Casos suspeitos e confirmados de coqueluche distribuídos por critério de confirmação – Estado de São Paulo – 2007 a 2015	127
Tabela 10 –	Dados sociodemográficos dos casos suspeitos de coqueluche atendidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, com idade de 20 a <40 anos de idade – 2010 a 2014. N: 36	129
Tabela 11 –	Sinais e sintomas dos casos suspeitos de coqueluche atendidos no IIER, com idade de 20 a <40 anos de idade,	

	estratificados entre casos hospitalizados (N: 3), não hospitalizados (N: 33) e com exame de PCR positivo (N: 7) – 2010 a 2014	131
Tabela 12 –	Passagens por consultas, no IIER ou antes, por casos suspeitos de coqueluche – 2010 a 2014. N:36	132
Tabela 13 –	Média de exames laboratoriais por casos suspeito de coqueluche, entre aqueles que realizaram algum exame laboratorial (N:15), Instituto de Infectologia Emílio Ribas – 2010 a 2014	133
Tabela 14 –	Média de exames radiológicos por caso suspeito de coqueluche, entre aqueles que realizaram algum exame radiológico (N:15) Instituto de Infectologia Emílio Ribas – 2010 a 2014	133
Tabela 15 –	Medicações prescritas ou receitadas para os casos suspeitos de coqueluche, Instituto de Infectologia Emílio Ribas – 2010 a 2014	134
Tabela 16 –	População entre <1 ano e de 20 a 40 anos de idade no Brasil – 2015	135
Tabela 17 –	Incidência de coqueluche entre lactentes <1 ano de idade no Estado de São Paulo – 2015, 2014, 2002	135
Tabela 18 –	Parâmetros usados para estimar a proporção de casos de coqueluche com idade de 20 a <40 ano, sintomáticos, que procuram serviço de saúde	136
Tabela 19 –	Número total de hospitalizações por coqueluche registrados no SIH/SUS e SINAN-SP e taxa de hospitalização extraída do SINAN-SP, entre lactentes <1 ano de idade e adultos entre 20 e <40 anos. Estado de São Paulo – 2015	137
Tabela 20 –	Número total de óbitos por coqueluche registrados no SIM e SINAN-SP e taxa de letalidade entre os casos hospitalizados extraída do SINAN-SP, entre lactentes <1 ano de idade. Estado São Paulo – 2015	138
Tabela 21 –	Valores da assistência ambulatorial e de seus componentes	

	(consultas médicas e exames complementares), para casos de coqueluche com idade de 20 a <40 anos, em Reais (R\$). Brasil – 2015	139
Tabela 22 –	Valores da assistência ambulatorial e de seus componentes (consultas médicas e exames complementares), para casos de coqueluche menores de um ano de idade, em Reais (R\$). Brasil – 2015	140
Tabela 23 –	Valores da hospitalização e da assistência ao caso de coqueluche hospitalizado menor de um ano de idade, em Reais (R\$). Brasil – 2015	141
Tabela 24 –	Valores da hospitalização e da assistência ao caso de coqueluche hospitalizado com idade de 20 a <40 anos, em Reais (R\$). Brasil – 2015	141
Tabela 25 –	Parâmetros usados para estimar o custo do diagnóstico laboratorial de um caso de coqueluche com idade de 20 a <40 anos – 2015	143
Tabela 26 –	Parâmetros usados para estimar o custo da investigação epidemiológica desencadeada por um caso de coqueluche com idade de 20 a <40 anos – 2015	145
Tabela 27 –	Parâmetros usados no modelo para avaliação de custo-efetividade da vacinação com dTpa em adultos. Brasil – 2015	146
Tabela 28 –	Estimativas de impacto da vacinação de adultos aos 20 anos de idade com dTpa na epidemiologia da coqueluche no Brasil, na população menor de um ano e de 20 a <40 anos de idade, na perspectiva do sistema de saúde, no ano base de 2015	149
Tabela 29 –	Estimativas de impacto da vacinação de adultos aos 20 anos de idade com dTpa na epidemiologia e custos da coqueluche no Brasil, na população menor de um ano e de 20 a <40 anos de idade, nas perspectivas do sistema de saúde, no ano base de 2015, considerando taxa de desconto	

	de 5%	152
Tabela 30 –	Razões de custo-efetividade incrementais para o caso base nas perspectivas do Sistema de Saúde, Reais de 2015	153
Tabela 31 –	Resultados das análises de sensibilidade – impacto da variação de parâmetros chaves na razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por ano de vida ganho, nas perspectivas do Sistema de Saúde, em Reais de 2015	155

LISTA DE ABREVIATURAS

ACB	Análise de custo-benefício
ACE	Análise de custo efetividade
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AS	Análise de sensibilidade
AVG	Anos de Vida Ganho
B	Benefícios
BAAR	Bacilo álcool-ácido resistente
BPS	Banco de Preços do SUS
C	Custos
CRD	Centre for Reviews and Dissemination
CRIE	Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais
CVE-SP	Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo
DALY	<i>Disability adjusted life years</i>
DATASUS	Sistema de Informação do Sistema Único de Saúde
DTPa	Vacina de difteria, tétano e coqueluche acelular
DTP	Vacina de difteria, tétano e coqueluche de células inteiras
dTpa	Vacina de difteria, tétano e coqueluche do adulto
DVImuni/CVE	Divisão de Imunização do C
ECDC	<i>European Center for Disease Prevention and Control</i>

ESP	Estado de São Paulo
EUA	Estados Unidos da América
FHA	Hemaglutinina filamentosa
GPI	<i>Global Pertussis Initiative</i>
HBV	Vacina de hepatite B
Hib	Vacina de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
IAL	Instituto Adolfo Lutz
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
IIER	Instituto de Infectologia Emílio Ribas
LACEN	Laboratório de saúde pública / laboratório central
LYG	<i>Life year gained</i>
MG	Minas Gerais
NA	Não apresentado
NC	Não considerado
NNV	número necessário de vacinados
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação de cadeia de polimerase
PNI	Programa Nacional de Imunizações
PR	Paraná
PRN	Pertactina

PS	Profissionais de saúde
PT	Toxina pertussis inativada
QALY	<i>Quality adjusted life years</i>
RCB	Razão de custo benefício
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RN	Recém nascido
RR	Risco Relativo
Rx	Radiografia
SAGE	<i>Strategic Advisory Group of Experts</i>
SE	Semana epidemiológica
SEADE	Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados
SIGTAP	Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema Informação de Agravos de Notificação
SINASC	Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos
SUS	Sistema Único de Saúde
TGO	Aspartato aminotransferase
TGP	Alanino aminotransferase
Th1	Resposta T- <i>helper</i> 1
Th17	Resposta T- <i>helper</i> 17
Th2	Resposta T- <i>helper</i> 2

VIP

Vacina inativada de pólio

LISTA DE SÍMBOLOS

S_a	Adultos suscetíveis
I_a	Adultos infectados
R_a	Adultos recuperados
V_a	Adultos vacinados (imunizados)
N_a	População de adultos
S_c	Lactentes suscetíveis
I_c	Lactentes suscetíveis
R_c	Lactentes suscetíveis
N_c	População de lactentes
λ_a	Força de infecção nos adultos
γ	Taxa de recuperação (inverso do período infeccioso)
ω_R	Taxa com que recuperados voltam a ser suscetíveis
ω_V	Taxa com que vacinados voltam a ser suscetíveis
μ	Taxa de mortalidade natural da população (aproximada pelo inverso da expectativa de vida)
Λ_a	Taxa de reposição da população de adultos
Λ_c	Taxa de reposição de crianças
α	Mortalidade diferencial pela coqueluche em crianças
β	Taxa de contatos
t	Tempo
$>$	Maior que
$<$	Menor
mg	Miligrama
Kg	quilograma
R\$	Reais
US\$	Dólares

C_{dTpa}	Custo da estratégia alternativa, com dTpa,
C_{ref}	Custo da estratégia de vacinação atual,
E_{dTpa}	Efetividade da vacinação com dTpa
E_{ref}	efetividade da estratégia atual

RESUMO

Fernandes EG. Avaliação de custo-efetividade da introdução da vacina tríplice acelular do adulto (dTpa) no calendário de imunização de adultos do Programa Nacional de Imunizações no Brasil [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: Uma epidemia de coqueluche ocorreu no Brasil, de 2011 a 2014. Isto levou à introdução da vacina tríplice acelular de adultos (dTpa) no calendário público de vacinação da gestante. Existem outras estratégias de vacinação envolvendo a dTpa, que poderiam complementar o controle da doença. Os objetivos deste estudo são descrever a epidemiologia da doença e avaliar custo-efetividade da vacinação de adultos com dTpa. **MÉTODOS:** 1) Uma revisão de literatura foi realizada nas bases MEDLINE, *Excerpta Medica*, CRD e Lilacs a partir de 2000. 2) Foi desenvolvido estudo observacional incluindo dados de vacinação e os casos notificados para o sistema de vigilância no Estado de São Paulo (ESP), de 2001 a 2015. 3) Foi realizado estudo descritivo dos pacientes com idade de 20 a <40 anos atendidos em um hospital do ESP entre 2010 e 2014, destacando-se a utilização de serviços de saúde. 4) Foi desenvolvido modelo dinâmico, para comparar a estratégia de vacinação com dTpa aos 20 anos de idade com o programa atual (vacinação com dT). Dados epidemiológicos e de custos foram retirados de sistemas de informação de saúde e da literatura nacional e internacional. Foram considerados como desfecho número de casos e mortes por coqueluche e anos de vida ganho (AVG). Considerou-se a perspectiva do sistema de saúde, horizonte temporal de vinte anos e custos em Reais (R\$) de 2015. Os resultados foram sumarizados em razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Análises de sensibilidade uni e multivariadas foram realizadas. **RESULTADOS:** 1) Foram revisadas 28 avaliações econômicas de estratégias com dTpa. A vacinação de adolescentes e de adultos foram as mais avaliadas. A correção da subnotificação, uso de modelos dinâmicos, proteção de rebanho e altas coberturas vacinas influenciaram para o bom desempenho das estratégias. 2) Houve aumento de incidência da coqueluche entre 2011 e 2014 e queda da mesma em 2015, em todas as faixas etárias no ESP. Os lactentes foram os principais acometidos, mas a proporção de casos nessa faixa etária apresentou tendência de queda ao longo dos anos. A proporção de casos com idade de 1 a <4, 5 a <10 e ≥ 20 anos aumentou significativamente. Houve queda não significativa na proporção dos casos com idade <2 meses de idade. 3) Entre 36 casos estudados no hospital, 33,3% passou por consulta prévia, 25,3% por consulta de retorno e 8,33% foram hospitalizados. Hemograma e radiografia de tórax foram os exames mais realizados. Não houve complicações ou óbito. 4) A vacinação de adultos com dTpa, com cobertura vacinal

de 40% e efetividade de 75%, incluindo proteção de rebanho para os menores de um ano, evitaria 19.300 casos sintomáticos e 221 óbitos em 10 anos. A RCEI seria R\$28.054,38/AVG. Na análise de sensibilidade, os resultados foram mais sensíveis a variações da incidência e à retirada da proteção de rebanho. CONCLUSÃO: O comportamento cíclico da doença é a principal causa da epidemia de coqueluche entre 2011 e 2014 e queda da incidência em 2015. A vacinação de adultos com dTpa não se mostrou custo-efetiva na realidade brasileira de 2015.

Descritores: vigilância epidemiológica; coqueluche; vacina contra coqueluche; adulto; análise custo-benefício; avaliação de custo-efetividade

ABSTRACT

Fernandes EG. Cost-effectiveness evaluation of tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) introduction in the adult immunization schedule of the National Immunization Program in Brazil [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: A pertussis outbreak occurred in Brazil from 2011 to 2014. This led to the introduction of the maternal vaccination with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) in the public immunization schedule. There are other vaccination strategies involving Tdap, which could complement the strategies of disease control. The objectives of this study are to describe the epidemiology of the disease and to evaluate cost-effectiveness of vaccination of adults with Tdap.

METHODS: 1) A review was performed in the MEDLINE, Excerpta Medica, CRD and Lilacs databases from 2000. 2) Observational study was performed including vaccination data and the cases reported data from health surveillance datasets in the State of São Paulo from 2001 to 2015. 3) A descriptive study of patients aged 20 to <40 years attended at a State of São Paulo hospital between 2010 and 2014 was performed, highlighting the use of health services. 4) A dynamic model was developed to compare the vaccination strategy with Tdap at the age of 20 years with the current program (dT vaccination). Epidemiological and cost data were collected from health information systems and national and international studies. Number of cases and deaths by pertussis and life years saved (LYS) were considered as outcome. It was considered the health system perspective, a time horizon of 20 years and costs in 2015 Real (R\$). The results were summarized by incremental cost-effectiveness ratio (ICER). Univariate and multivariate sensitivity analyses were performed.

RESULTS: 1) 28 economic evaluations of strategies with Tdap were reviewed. Vaccination of adolescents and adults were the most evaluated strategies. Underreporting correction, use of dynamic models, herd protection and high vaccination coverage influenced positively the performance of strategies. 2) The incidence of pertussis increased between 2011 and 2014, and its fall in 2015, among all age groups. Infants were the main affected, but the proportion of cases in this age group showed a downward trend over the years. The proportion of cases aged 1 to <4, 5 to <10 and ≥ 20 years increased significantly. There was a non-significant decrease in the proportion of cases aged <2 months of age. 3) Among 36 cases studied in the hospital, 33.3% had a prior medical visit, 25.3% a return visit, and 8.33% were hospitalized. Blood count and chest X-ray were the most performed exams. There were no complications or death. 4) Vaccination of adults with Tdap, with 40% vaccine coverage and 75% effectiveness, including herd protection for

children less than one year, would prevent 19,300 symptomatic cases and 221 deaths in 10 years. The ICER would be R\$ 28,054.38/AVG. In the sensitivity analysis, the results were more sensitive to variations in incidence and withdrawal of herd protection. CONCLUSION: The cyclical pattern of the disease is the main cause of the pertussis epidemic between 2011 and 2014, and decreasing incidence in 2015. Adult vaccination with Tdap was not cost-effective in the 2015 Brazilian scenario.

Descriptors: epidemiological surveillance; whooping cough; pertussis vaccine; adult; cost-benefit analysis; cost-effectiveness evaluation

1. INTRODUÇÃO

1.1. A coqueluche

Doença conhecida como tosse comprida devido à presença de uma tosse forte e prolongada, a coqueluche é uma moléstia infectocontagiosa aguda do trato respiratório causada pela bactéria *Bordetella pertussis* (1). A doença é altamente contagiosa e sua taxa de ataque pode chegar a 90% entre contatos não imunizados. Ela pode acometer pessoas de qualquer faixa etária. Entretanto, os mais acometidos pela doença são lactentes e crianças menores, que tendem a apresentar quadros com maior gravidade e complicações (1).

A transmissão ocorre pelo contato direto com indivíduos infectados, por meio de secreções do trato respiratório – gotículas de secreção eliminadas por tosse, espirro ou durante a fala (2, 3).

Os primeiros sintomas geralmente aparecem de 7 a 10 dias após a infecção e os sinais e sintomas variam com a idade, condição vacinal e tempo decorrido desde a última dose da vacina (1, 4).

A doença evolui em três fases consecutivas (1, 4):

1) Fase catarral: possui duração de uma ou duas semanas com manifestações inespecíficas – anorexia, espirros, lacrimejamento, coriza, mal-estar, irritabilidade, febrícula e tosse seca discreta, que aumenta progressivamente em frequência e intensidade. Leucocitose relativa ou absoluta já se inicia nesse período;

2) Fase paroxística: dura cerca de quatro semanas e se inicia quando a tosse explode em surtos, sendo mais intensa à noite. A tosse é inicialmente curta e seca, intermitente, irritadiça e evolui para os paroxismos inexoráveis que são a marca registrada da coqueluche, com intensa sensação de asfixia. Os paroxismos caracterizam-se por expirações curtas e rápidas, seguindo-se de uma parada respiratória e uma inspiração forçada, súbita e prolongada, acompanhada de um ruído característico: o “guincho”. Vômitos surgem no fim dos acessos. Geralmente é afebril ou com febre baixa.

3) Fase de convalescença: persiste por duas a seis semanas e, em alguns casos, pode prolongar-se por até três meses. Infecções respiratórias de outra natureza, que se instalam durante a convalescença da coqueluche, podem provocar o ressurgimento transitório dos paroxismos.

A maior transmissibilidade acontece durante a fase catarral da doença, caracterizada por sintomas respiratórios leves iniciais, estendendo-se por até três semanas ou mais após início dos ataques de tosse típicos. A gravidade da doença varia conforme a idade, situação imunológica (imunização ou infecção anteriores) e a virulência da bactéria. O risco de adoecer e de manifestações graves da doença é maior entre lactentes não imunizados, principalmente entre os menores de seis meses de idade (5, 6).

As principais complicações da coqueluche entre lactentes são apneia, pneumonia, convulsão, hipertensão pulmonar e óbito (1). Em geral, complicações entre adolescentes e adultos são raras, mas podem acontecer insônia, apneia, perda de

peso, incontinência urinária, síncope, fratura de costelas, sinusite, pneumonia e otite (1).

A confirmação clínica do diagnóstico de coqueluche é difícil, pois os sinais e sintomas iniciais não se diferenciam de outras infecções do trato respiratório. A cultura de secreção de orofaringe é considerada padrão ouro, no entanto, sua sensibilidade é baixa (entre 30 e 60%) (4). Muitos países recomendam a realização de reações sorológicas e a reação em cadeia da polimerase em tempo real (PCR-TR) para a pesquisa do DNA da *B. pertussis* em amostra de nasofaringe em casos suspeitos, com o objetivo de aprimorar a identificação de casos pela vigilância epidemiológica. Os *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), dos EUA, recomendam que a PCR seja usada como um método presuntivo junto à cultura (4, 7).

A sensibilidade da cultura é limitada por características da bactéria, técnica de coleta e manuseio da amostra, amostra vinda de paciente com muito tempo de doença ou que já tenha recebido alguma antibioticoterapia (7). A cultura é importante, pois permite identificar variações antigênicas e sensibilidade da bactéria a antibióticos (7).

A PCR é um método que apresenta resultado rápido (2-24 horas), é específico (86-99%) e sensível (70-99%) (4, 8). O método também permite o diagnóstico até a terceira semana após o início dos sintomas, além de possibilitar a coleta da amostra até 72 horas a partir da introdução de antibióticos, com chances consideráveis de detecção do DNA. Análises realizadas em crianças tratadas com eritromicina mostraram que após quatro dias de tratamento, 56 e 89% dos *swabs* de nasofaringe

foram positivos na cultura e PCR, respectivamente, enquanto que após sete dias de tratamento, nenhuma amostra foi positiva por cultura, mas 56% ainda permaneceram positivas na PCR (9). Essa técnica deve ser utilizada como um método adicional para o diagnóstico e não como um substituto para a cultura. A interpretação dos resultados da PCR-RT deve ser sempre feita em conjunto com a cultura, a avaliação de sinais e sintomas e informações epidemiológicas disponíveis.

A dosagem de anticorpos para componentes específicos da *B. pertussis* através de ensaio imunoenzimático (ELISA) pode ser um método diagnóstico alternativo para coqueluche. Em quadros que se arrastam por três semanas ou mais, quando cultura e PCR dificilmente terão resultados positivos, altos títulos de anticorpos anti-toxina pertussis, por exemplo, auxilia no diagnóstico de coqueluche (7).

Na maioria dos indivíduos a infecção desaparece sem tratamento específico dentro de três a quatro semanas. Durante a fase inicial da coqueluche (catarral), o tratamento com antibióticos pode diminuir a duração e a gravidade da tosse, mas entre adolescentes e adultos, o diagnóstico é raramente estabelecido durante esta fase. O tratamento antibiótico tardio não afeta o curso dos sintomas, mas pode ser útil para reduzir a disseminação da infecção (4, 7).

Para tratamento da coqueluche, os macrolídeos – azitromicina, eritromicina, claritromicina são os indicados em maiores de um mês de idade (4, 7). Para crianças menores de um mês, a azitromicina é a primeira escolha, pois o uso da eritromicina foi associado à estenose hipertrófica do piloro infantil. Para os maiores de dois meses de idade, uma alternativa aos macrolídeos é sulfametoxazol-trimetoprim (4, 7, 10).

O tratamento da coqueluche também envolve cuidados de suporte, principalmente entre lactentes, uma vez que eles estão sujeitos à desidratação e à desnutrição provocadas pela incapacidade de se alimentar e pelos vômitos pós tosse (7). Além disso, o risco de complicações nessa faixa etária demanda muitas vezes hospitalização ou terapia intensiva (7).

Os mesmos antibióticos indicados para o tratamento são usados para a quimioprofilaxia dos contatos dos casos (7). A recomendação de quimioprofilaxia varia entre os diferentes países, mas é normalmente feita para os contatos que foram expostos nas primeiras três semanas de sintomas do caso índice (1, 7).

A OMS recomenda a existência de sistema de vigilância de coqueluche nos países, com a padronização da definição de caso, formulários, fluxos de informações e protocolos de diagnóstico laboratorial. Porém, muitos países em desenvolvimento ainda não apresentam sistemas de vigilância estruturados. E mesmo entre os países com a vigilância estruturada da doença e de longa data, não é garantida a padronização (6, 11). Existem diferenças nas definições de casos, métodos diagnósticos adotados, sistemas e fluxos de informações. Alguns países vão além da vigilância passiva ao adotar vigilância hospitalar, vigilância sentinela, vigilância laboratorial e inquéritos sorológicos (11). As diferenças de estrutura e métodos entre os diversos sistemas de vigilância contribuem com as discrepâncias de incidências entre os diversos países e tornam difícil a comparação de dados de coqueluche (6, 11).

1.2. Vacinas de coqueluche para lactentes e crianças

Em 1942, Pearl Kendrick e Grace Eldering, pesquisadoras do *Michigan Department of Health*, desenvolveram as primeiras vacinas de coqueluche de células inteiras inativadas. Foi na década de 1950 que a DTP, ou vacina tríplice bacteriana (contra difteria, tétano e coqueluche), primeira vacina combinada para a prevenção de três diferentes doenças causadas por bactérias, passou a ser empregada nos países desenvolvidos, visando à imunização em massa de crianças, havendo a expectativa que ela levaria à eliminação progressiva da doença (12).

A vacina DTP faz parte do Programa Ampliado de Vacinação da Organização Mundial de Saúde (OMS) desde a sua criação em 1974 (5, 13). A OMS estima que a vacinação global contra coqueluche teria evitado cerca de 687.000 mortes em 2008 (5, 13).

As vacinas de células inteiras são baseadas em culturas padronizadas de linhagens selecionadas de *B. pertussis*, que são posteriormente mortas, geralmente por aquecimento, e tratadas com formalina. Cada lote da vacina é submetido a ensaios para avaliar a potência, toxicidade, esterilidade e concentração bacteriana. Os métodos utilizados para a produção variam entre os fabricantes e, portanto, as vacinas são relativamente heterogêneas. Todas as vacinas combinadas são constituídas por células inteiras de *B. pertussis* e toxoides diftérico e tetânico. Vacinas combinadas mais recentes podem conter também outras vacinas administradas rotineiramente durante a infância, como *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), hepatite B (HBV) e pólio inativada (VIP). Todas contêm sais de alumínio como adjuvantes (5, 13).

Revisão sistemática publicada em 2003, de avaliação das vacinas de coqueluche de células inteiras, que incluiu 49 ensaios clínicos randomizados e três estudos de coorte, concluiu que a eficácia média da vacina foi de 78% em crianças, com variação significativa entre as vacinas. A eficácia das vacinas de células inteiras monovalentes foi de 61 a 89%; enquanto a eficácia da DTP variou 46 a 92% (14).

Um estudo nos Estados Unidos estimou a eficácia da vacina de células inteiras utilizando diferentes definições para coqueluche. A eficácia da vacina foi de 64%, 81% e 95% para a prevenção de casos leves de tosse, tosse paroxística e doença clínica grave, respectivamente. A eficácia da vacina para a tosse paroxística aumentou de 44% com uma dose para 80% com quatro doses de vacina (15).

Pouco se sabe sobre a eficácia da vacina de células inteiras em grupos etários mais velhos, porque a coqueluche foi previamente percebida como um problema apenas das crianças. Além disso, a reatogenicidade da vacina é maior em crianças mais velhas, adolescentes e adultos, ficando restrito o seu uso aos menores de sete anos (5, 13).

A duração estimada da imunidade adquirida após imunização com vacinas de células inteiras é de 4-12 anos (16). Essa estimativa é baseada em dois estudos principais: um primeiro estudo de 1962 que relatou um surto de coqueluche em Michigan, EUA, e demonstrou taxa de ataque de coqueluche de 21% nos vacinados há até quatro anos, 47% no intervalo de quatro a sete anos, 65% no intervalo de 8 a 11 anos e 95% nos vacinados há 12 anos ou mais (16).

O outro estudo foi realizado na Austrália, com base nos dados de notificação, e investigou o efeito da idade na administração da última dose da vacina. No final de

1994, a Austrália introduziu uma quinta dose de vacina de células inteiras de coqueluche aos 4-5 anos de idade. Em 1997, o pico da doença foi entre crianças de 8-9 anos, ao passo que em 2001 o pico foi entre 12-13 anos, fornecendo evidências de que a imunidade adquirida através da vacinação diminui 6-9 anos após a última dose (17).

O componente pertussis é o principal responsável por reações indesejáveis à vacina DTP. A imunização com vacinas de células inteiras é frequentemente associada a reações adversas leves (1 em cada 2-10 injeções), tais como eritema, edema e endurecimento no local de aplicação, febre e agitação. Choro persistente (<1 em 100 injeções), episódios hipotônico-hiporresponsivos e convulsões (<1 em 1000-2000 injeções) são menos frequentes (1, 5, 13).

A suspeita de que pudesse estar associada a casos de encefalopatia e óbitos, hoje questionada (1), e a alta frequência de eventos adversos pós-vacinação levaram à diminuição do uso dessa vacina em muitos países. Nas décadas de 1960 e 70, pesquisas para o desenvolvimento de novas vacinas de coqueluche foram iniciadas e no início da década de 80, foram desenvolvidas as vacinas acelulares pediátricas (DTPa), constituídas por toxina pertussis inativada e antígenos de superfície da *B. pertussis*: hemaglutinina filamentosa, pertactina e fimbrias tipos 2 e 3, purificados por tratamento químico, combinadas com toxoide tetânico e toxoide diftérico. Há diferentes vacinas, constituídas por um a cinco antígenos da *B. pertussis* em quantidades variáveis. Todas elas são adsorvidas com sais de alumínio tal como a DTP de células inteiras (1, 5, 13).

Como as vacinas de células inteiras (celulares), as vacinas acelulares também se prestam a combinações com outras vacinas, além da combinação tradicional com os toxoides diftérico e tetânico. Há associações com a HBV, com a VIP e com a Hib (5, 13).

Estudos demonstraram que as vacinas acelulares eram eficazes e menos reatogênicas do que as vacinas celulares, e estas vacinas foram introduzidas nos programas de imunização de vários países da Europa, nos EUA e no Japão a partir de 1981 (1, 5).

Um estudo randomizado duplo-cego com 10.271 crianças de 2-4 meses de idade realizado na Alemanha comparou a eficácia das vacinas acelulares com as de células inteiras. As crianças receberam quatro doses de DTP ou DTPa (aos 3, 4,5, 6 e 15-18 meses de idade). Os resultados indicaram eficácia de 83% das vacinas acelulares e 93% das células inteiras, quando utilizado como critério clínico de coqueluche tosse há 21 dias ou mais com paroxismos, guincho ou vômito pós-tosse. Além disso, a eficácia da DTPa foi maior após a quarta dose (85%), quando comparada a três doses (76%), enquanto essa diferença não foi vista com a DTP (93%) (18).

Existem diferenças importantes entre a proteção resultante da vacinação com DTP e DTPa. Enquanto que a infecção natural e a vacinação com DTP resultam em períodos de proteção que variam, respectivamente, de 3,5 a 30 anos e de 4 e 12 anos (1, 16), a proteção da vacinação com DTPa dura entre 4 a 7 anos (1). A queda da imunidade ao longo dos anos leva adolescentes e adultos à susceptibilidade à doença.

A gravidade da doença está fortemente ligada ao tempo desde a última vacinação ou infecção (1).

Outra diferença importante na proteção entre vacinas de células inteiras e vacinas acelulares está no tipo de resposta imunológica desencadeada por cada tipo de vacina. As vacinas acelulares resultam em uma resposta celular T subótima, o que pode contribuir para uma proteção mais curta. Dados de estudos envolvendo humanos e animais sugerem que as vacinas de células inteiras e vacinas acelulares direcionam a respostas imunes diferentes (19, 20). Vacinas de células inteiras levam a uma resposta *T-helper* 1 (Th1), enquanto as vacinas acelulares levam a uma resposta Th2 ou uma mistura Th1/Th2 (19). A infecção natural resulta em uma proteção mais duradoura e predominantemente Th1. Recentemente, demonstrou-se em cobaias que uma resposta *T-helper* 17 (Th17) ocorre após a infecção natural, vacinação com células inteiras e vacina acelular. Nesse estudo, a vacinação com células inteiras resultou em resposta Th1, com a resposta Th17 contribuindo com alguma proteção. Esses tipos de respostas são responsáveis pela resposta imune de esterilização da mucosa. A vacina acelular resultou em resposta Th2, com fraca resposta Th1 e Th17. A resposta imunológica de memória Th2 é menos efetiva na esterilização da mucosa. Logo, as vacinas acelulares têm menor capacidade de prevenir a infecção e reduzir a transmissão (20).

Estudos mais recentes têm demonstrado menor efetividade e perda da imunidade mais rápida com as vacinas acelulares em comparação às vacinas de células inteiras. Nos EUA, as vacinas acelulares (DTPa) foram introduzidas em 1991 e o uso das vacinas de células inteiras (DTP) foi suspenso em 2001. Um estudo de coorte retrospectiva avaliou o risco de desenvolvimento de coqueluche, segundo

esquema de vacinação recebido, entre pessoas nascidas entre 1990 e 2001, período em que as duas vacinas estavam disponíveis. Entre 263.496 pessoas de 8 a 20 anos, foram identificados 904 casos coqueluche. Para pessoas que receberam total de cinco doses de DTPa, o Risco Relativo (RR) de desenvolvimento de coqueluche foi de 8,57 em comparação com pessoas que receberam pelo menos uma dose da DTP. Para pessoas que receberam seis doses de DTPa, o RR foi de 3,55 comparado às pessoas que receberam pelo menos uma dose da DTP (21).

Outro estudo, em Oregon, EUA, baseado em um sistema de informação de imunizações de base populacional (ALERT IIS) e na vigilância de coqueluche, envolveu 195.959 crianças nascidas entre 1997 e 1999, para as quais havia registro de vacinação. Entre os 484 casos de coqueluche registrados entre 1997 e 2012, 402 tinham informação de imunização no ALERT IIS, dos quais 346 casos ocorreram ≥ 14 dias após a vacinação. Crianças vacinadas com DTPa tiveram maior risco de desenvolvimento de coqueluche quando comparadas às crianças vacinadas com DTP: para crianças que receberam 3 doses de DTPa no primeiro ano de vida, o RR foi 2,15 (IC 95%, 1,4–3,3) comparado àquelas que receberam 3 doses de DTP (22).

Com relação a eventos adversos leves e moderados, como febre, reações locais (eritema, enduração, dor), choro persistente, sonolência, anorexia e vômitos, a vacina DTPa mostrou-se menos reatogênica que a vacina DTP. A vacina DTPa também mostrou-se mais segura quanto a eventos adversos graves, como febre alta ($T > 40^{\circ}\text{C}$), convulsões, episódio hipotônico hiporresponsivo e reações locais graves, embora esses eventos adversos possam ocorrer também com a DTPa (5).

Assim como as vacinas de células inteiras, as vacinas acelulares pediátricas são contraindicadas para crianças maiores de seis anos, devido à maior reatogenicidade em crianças maiores e adultos.

A OMS continua a preconizar a vacina tríplice bacteriana celular (DTP) como vacina de escolha para a maioria dos países, com base na sua eficácia e segurança (5, 13).

No Brasil, o calendário de vacinação da criança do Programa Nacional de Imunizações (PNI) recomenda a vacina de coqueluche de células inteiras, em combinação com as vacinas de tétano, difteria, Hib e hepatite B (vacina pentavalente) para a imunização das crianças no primeiro ano de vida (três doses, administradas aos 2, 4 e 6 meses), mais dois reforços, com a vacina DTP, aos 15 meses e entre 5-6 anos. A vacina tríplice acelular pediátrica (DTPa) está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), para a vacinação de crianças com contraindicação de uso da vacina de células inteiras, por exemplo aquelas que apresentaram eventos adversos graves após dose anterior (23).

1.3. Epidemiologia

1.3.1. Cenário Global

Antes da introdução da vacina, a doença circulava principalmente entre crianças em idade pré-escolar, sendo essa faixa etária a principal fonte de infecção. A doença era uma das mais comuns entre crianças no mundo todo. Tal situação repete-se hoje em locais com baixas coberturas vacinais (5, 6).

Durante a era pré-vacinal, a apresentação clínica da doença em crianças era exatamente igual ao que é visto hoje, mas a ocorrência de complicações e óbitos era muito mais frequente. A notificação de doença em adultos era extremamente rara (24).

A partir da década de 1950, a vacina de células inteiras passou a ser disponibilizada em larga escala para as crianças de diversos países, com a introdução de programas de imunização com cobertura populacional. Com isso, houve expressiva redução de sua incidência e mortalidade. As altas coberturas vacinais levaram à queda de mais de 95% na incidência de coqueluche em relação ao observado na primeira metade do século 20 (5, 6).

Apesar da existência de vacinas eficazes, a coqueluche continuou causando significativa morbimortalidade em todo mundo (13, 25). Ela ainda é uma doença de distribuição universal, com ciclos endêmicos a cada três a cinco anos. A OMS estima a ocorrência de 50 milhões de casos e 300 mil óbitos por ano. A coqueluche ocupa o quinto lugar dentre as causas de mortalidade por doenças imunopreveníveis em crianças menores de cinco anos (5, 13).

A imunização em massa de crianças com a vacina DTP celular reduziu a incidência e mortalidade entre crianças até quatro anos de idade. Como a imunidade adquirida com a vacinação não é duradoura, as altas taxas de cobertura vacinal determinaram uma mudança no padrão da infecção. A *B. pertussis* passou a circular principalmente entre adolescentes e adultos, que se tornaram as principais fontes de infecção (6, 24). A coqueluche passou a acometer crianças não vacinadas, adolescentes e adultos (26, 27).

Apesar das altas coberturas vacinais em lactentes e crianças, a doença continuou endêmica, com picos epidêmicos em muitos países, principalmente nas últimas duas décadas (1, 6). Houve importante aumento da incidência da coqueluche durante os anos 90, em adolescentes e adultos em diversos países desenvolvidos (1, 4, 6, 24, 28).

Após a introdução da vacinação de coqueluche em crianças nos EUA, a coqueluche passou de 250.000 casos notificados em 1934, para 1.100 casos em 1976. A incidência da doença voltou a subir a partir dos anos 1990, chegando a 11.647 casos notificados em 2003 (4, 7). Entre 1983 e 1991, a incidência de coqueluche entre pessoas ≥ 15 anos de idade era $< 1/100.000$. Entre 1992 e 1997, casos nessa faixa etária já correspondiam a 21% de todos os casos de coqueluche notificados. Entre 1998 e 2002, essa proporção correspondia a 34% e chegou a 45% entre 2003 e 2007. Entre 2008 e 2010, os casos em adultos com 20 anos ou mais correspondiam a 28% dos casos de coqueluche (24). Em 2005 e 2010 ocorreram epidemias da doença, chegando a alcançar incidência geral de 9 por 100.000 habitantes (29, 30). Entre 2010 e 2014, 26.566 casos de coqueluche foram notificados no estado da Califórnia, nos EUA, sendo 1.700 hospitalizações e 15 óbitos. Só em 2014, foram notificados 10.831 casos, com 376 hospitalizações, sendo que 85 (23%) demandaram terapia intensiva. Entre os casos hospitalizados, 227 (60%) eram lactentes com menos de 4 meses de idade e os 4 casos de óbito aconteceram entre lactentes com menos de 2 meses de idade (1). A maioria dos casos notificados na Califórnia naquele ano eram adolescentes com idades entre 9 e 16 anos de idade (1).

Em Michigan (EUA), foi observado aumento da doença no primeiro semestre de 2008 com 315 casos notificados e tendência crescente nos anos de 2009 e 2010, sendo contabilizados 902 e 1.564 casos notificados, respectivamente (1).

Em Ohio (EUA), 964 casos foram notificados, dos quais 605 foram confirmados, durante o ano de 2010. Foi o maior número de casos nos últimos 25 anos. No mesmo ano, 7% de todos os casos foram relatados entre os lactentes com menos de seis meses de idade e vacinação incompleta. Tais crianças foram responsáveis por 78% dos casos hospitalizados (31).

A coqueluche passou a ser considerada uma doença reemergente em países desenvolvidos (6). Na Europa, os relatórios do Centro Europeu de Prevenção e Controle das Doenças (ECDC) e da Rede de Vigilância de Doenças Evitáveis por Vacinação (EUVAC-NET) mostraram que, durante o período 2003-2007, 43.482 casos foram notificados (incidência global: 4,1 / 100.000 habitantes). Altas taxas de incidência foram registradas na Noruega, Suécia e Finlândia. As maiores taxas de incidência foram relatadas em lactentes menores de um ano de idade (35 / 100.000 habitantes) (32).

Apenas em 2009, foram notificados na Europa 20.591 casos de coqueluche (4,9 / 100.000 habitantes). As maiores taxas de incidência foram observadas na Noruega, Estónia, Holanda e Polónia. A incidência foi maior entre as pessoas <15 anos de idade (22 / 100.000 habitantes) (33).

Em janeiro de 2010, houve relato de surto de coqueluche no noroeste da Irlanda (Europa) envolvendo 69 casos, com quatro casos hospitalizados. Os casos ocorreram em crianças menores de um ano até 14 anos de idade, principalmente em

menores de seis meses. As investigações sugeriram que a perda gradual da imunidade e a ausência de uma dose de reforço durante o segundo ano de vida podem ter contribuído para a ocorrência do surto (34).

No Reino Unido, foram confirmados 7.728 casos de coqueluche de janeiro a outubro de 2012, quase dez vezes mais do que os 797 casos confirmados em 2008 no mesmo período (35). Nas Ilhas Canárias (Espanha), foram detectados 1.042 casos de coqueluche nos primeiros 10 meses de 2012, comparados a 695 em 2011 (36).

Em 2011, ocorreu um surto de coqueluche na Argentina, sendo contabilizados 2.048 casos suspeitos da doença e 220 casos confirmados até a 31ª Semana Epidemiológica (SE). A confirmação dos casos foi principalmente laboratorial e ocorreu entre a segunda e décima primeira SE. A distribuição dos casos por faixa etária mostrou concentração em crianças com menos de seis meses, sendo os menores de dois meses responsáveis por 40,37% das notificações (37).

No Chile, em 2012, foi relatado surto de coqueluche com 4.277 casos confirmados, bem acima da média anual em torno de 550 casos registrada nos últimos cinco anos para o país (38).

O aumento da incidência da coqueluche pode ser muito maior do que o observado. Estima-se que, nos países desenvolvidos, apenas 5 a 25% de todos os casos de coqueluche são notificados aos sistemas de vigilância (6). Entre adolescentes e adultos previamente imunizados, a doença manifesta-se de forma branda e inespecífica, com apenas tosse prolongada na maioria das vezes (16, 39). De 80 a 95% dos pacientes são assintomáticos e não procuram atendimento médico (24). Quando procuram, muitos já apresentam sintomas há 3 ou 4 semanas, o que

reduz as chances de isolar a *B. pertussis* da nasofaringe (24). Por isso, nessas faixas etárias, a coqueluche é pouco diagnosticada e subnotificada pela vigilância epidemiológica (39). Em muitas partes do mundo, médicos em geral consideram que coqueluche é uma doença que ocorre apenas em lactentes e crianças e não suspeitam de coqueluche entre adolescentes e adultos, o que atrasa o diagnóstico, quando ocorre (6).

O grupo etário dos menores de um ano de idade é o principal acometido pela coqueluche. Nesse grupo, destacam-se os menores de seis meses (39, 40). Nessa idade, os lactentes ainda não receberam o esquema de vacinação completo. Além disso, a ocorrência de complicações, a taxa de hospitalização e de letalidade entre crianças menores de seis meses são quatro vezes maiores que em adolescentes ou adultos (41). A coqueluche é um problema de saúde pública e é maior ainda nos países mais pobres, onde a incidência é alta e a letalidade maior (6).

Considera-se os adultos, mesmo assintomáticos, como principal fonte de infecção para as crianças nos contatos domiciliares, principalmente os pais (40, 42-46). Um terço das crianças teria como fonte de infecção um contato casual na comunidade, fora do círculo de contatos domiciliares (47). O aumento da ocorrência de coqueluche entre adolescentes e adultos estaria diretamente associado ao aumento da doença entre os lactentes (27).

1.3.2. Epidemiologia da coqueluche no Brasil

A coqueluche é uma doença de notificação compulsória em todo território nacional. Todo caso suspeito deverá ser notificado ao Sistema de Informações sobre Agravos de Notificação (SINAN) (23).

Para a vigilância epidemiológica, é definido como caso suspeito de coqueluche todo indivíduo, independentemente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias ou mais (10 dias ou mais se <6 meses de idade), associada a um ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística (tosse súbita incontrolável, com tossidas rápidas e curtas, em uma única expiração), guincho inspiratório, vômitos pós-tosse, apneia (<6 meses) ou engasgo (<6 meses); e todo indivíduo, independentemente da idade e estado vacinal, que apresente tosse seca há 14 dias (há mais de 10 dias se <6 meses de idade) ou mais e com história de contato com um caso confirmado de coqueluche pelo critério clínico (23).

Para a confirmação de caso de coqueluche, são utilizados os seguintes critérios:

- Critério laboratorial – todo caso que atenda a definição de caso suspeito de coqueluche e que tenha *B. pertussis* isolada por cultura ou identificada por PCR.
- Critério clínico-epidemiológico – todo caso suspeito que teve contato com caso de coqueluche confirmado por critério laboratorial, entre o início do período catarral até três semanas após o início do período paroxístico da doença (período de transmissibilidade).

- Critério clínico – todo caso suspeito de coqueluche com dois ou mais dos seguintes sintomas: tosse paroxística (tosse súbita incontrolável, com tossidas rápidas e curtas, em uma única expiração), guincho inspiratório, vômitos pós-tosse, apneia (em <6 meses) ou engasgo (em <6 meses).

A ocorrência de um caso deve desencadear a investigação do mesmo, com delimitação da área de transmissão (residência e local de permanência do caso identificado) e busca de casos suspeitos entre os comunicantes. Casos suspeitos são investigados laboratorialmente, com a coleta de material da orofaringe para realização de cultura e/ou PCR e recebem quimioprofilaxia, tratamento com azitromicina ou claritromicina (23).

A incidência da coqueluche no Brasil nos anos 50 e 60 era elevada. Com a implantação do Programa Nacional de Imunização, em 1973, a vacina DTP passou a ser preconizada para todas as crianças. No início da década de 80 eram notificados mais de 40 mil casos anuais e a taxa de incidência era superior a 30/100.000 habitantes. A incidência da doença caiu abruptamente a partir de 1983, mantendo tendência decrescente por mais de duas décadas (23). Na década de 1990, como resultado da ampliação das coberturas vacinais de DTP e tetravalente (DTP/Hib) houve importante redução na incidência da doença. No início dos 1990, a cobertura vacinal era de cerca de 70% e a incidência era 10,6 / 100 mil habitantes. À medida que as coberturas se elevaram para valores próximos a 95 e 100%, no período de 1998 a 2000, a incidência baixou para 0,9 / 100 mil habitantes (Gráfico 1) (23, 48).

Gráfico 1 – Coeficiente de incidência por coqueluche e cobertura vacinal com DTP/Hib e DTP – Brasil – 1990 a 2016

FONTE: Ministério da Saúde, 2017 (49).

Aumento significativo da incidência da coqueluche foi observado no Brasil entre 2011 e 2014 (Gráfico 1). No primeiro ano da epidemia (2011) foi registrado um aumento de seis vezes na incidência da doença, frente ao que foi registrado no ano 2010 (Gráfico 1). A incidência seguiu subindo nos anos subsequentes, atingindo um aumento de 16 vezes à incidência registrada em 2010. A maioria dos casos aconteceram entre crianças <3 meses de idade, grupo que manifesta formas graves da doença e com letalidade elevada (25, 48).

1.4. Hipóteses para explicar a reemergência da coqueluche

A recente situação epidemiológica da coqueluche levou a comunidade acadêmica internacional a discutir as possíveis causas para esta reemergência e a melhor conduta preventiva a ser adotada. Em 2001, foi criada a Iniciativa Global de

Coqueluche (*Global Pertussis Initiative – GPI*) para analisar a situação da doença em nível mundial e recomendar estratégias de controle. Dentre essas estratégias estão incluídas: indicar e avaliar as estratégias de imunização, avaliar os sistemas nacionais de vigilância, desenvolver metodologias de vigilância ideal, melhorias nos métodos diagnósticos da doença e padronização do tratamento (50).

Não há ainda um consenso estabelecido sobre quais os principais fatores que estariam levando à reemergência da doença nas últimas duas décadas, e têm sido consideradas diferentes hipóteses: melhora no diagnóstico da doença, na vigilância e notificação de casos, perda da imunidade ao longo do tempo após a vacinação, menor efetividade das vacinas acelulares e alterações genéticas na *B. pertussis* (6, 7, 51).

O recente aumento da incidência da coqueluche pode estar relacionado à melhora no seu diagnóstico (4, 6, 24, 28). A reação em cadeia de polimerase (PCR) foi introduzida na última década como método diagnóstico (5). Esse método tem especificidade próxima da cultura, porém a sua sensibilidade é maior. Além disso, o reconhecimento da doença enquanto problema de saúde pública faz com que os profissionais de saúde passem a pensar na doença, aumentando a chance de diagnóstico. Melhorias dos sistemas de vigilância epidemiológica e dos sistemas de informação aumentam a capacidade de detecção de casos (52).

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) publicados em 2014, entre 19 países com altas coberturas vacinais contra a coqueluche (vacinas de células inteiras ou acelulares) e dados de vigilância considerados de qualidade adequada (Alemanha, Austrália, Brasil, Canadá, Chile, Cuba, Dinamarca, Finlândia, França, Israel, Japão, México, Noruega, Portugal, Singapura, Suécia, Tailândia,

Reino Unido e EUA), cinco registraram reemergência da coqueluche. Entre estes cinco países, quatro usavam exclusivamente vacinas acelulares. O aumento do número de casos de coqueluche no único país que utilizava vacina de células inteiras foi considerado reflexo de mudanças no sistema de vigilância e no diagnóstico laboratorial, além de baixa cobertura vacinal (20). Embora as razões para a reemergência da doença sejam complexas, podendo variar de um país para outro, o Grupo Consultor Estratégico de Especialistas da OMS (*Strategic Advisory Group of Experts*, SAGE) concluiu que a menor duração da proteção e o provável impacto reduzido na proteção contra a infecção e a transmissão da *B. pertussis* conferida pelas vacinas acelulares desempenham papel crítico (20).

Considera-se que a perda da imunidade induzida pela vacina e a diminuição do reforço da imunidade pela exposição natural à *B. pertussis* devido à redução da circulação da bactéria tornaram as pessoas mais vulneráveis à doença nas últimas décadas (6, 16, 24). Por isso, a doença não foi completamente eliminada mesmo em países com altas coberturas vacinais. Além disso, alguns países que apresentavam alta cobertura vacinal registraram diminuição da mesma (6).

Estudo realizado em dois estados norte-americanos mostrou aumento na incidência de coqueluche entre adolescentes seis anos ou mais após a quinta dose de DTPa, sugerindo queda da imunidade conferida pela vacina (53). O mesmo foi observado durante surto de coqueluche na Califórnia, Estados Unidos, em 2010, quando crianças e pré-adolescentes previamente vacinados com cinco doses de DTPa tiveram coqueluche (54). Quanto maior o tempo desde a quinta dose de DTPa maior foi o risco de adquirir coqueluche, o que é consistente com a diminuição da efetividade da vacina com o tempo (55). O risco de adoecer aumentou 42% a cada

ano após a quinta dose de DTPa (56). A taxa de ataque da doença foi maior na faixa etária de 8 a 11 anos de idade, que recebeu exclusivamente vacinas acelulares, correspondendo à queda da proteção após o reforço vacinal pré-escolar (54, 56). A incidência da coqueluche foi menor entre adolescentes de 12 a 15 anos de idade, que ainda receberam pelo menos uma dose de vacina de células inteiras (DTP) durante a infância (56).

Outra possível explicação para o aumento na incidência da doença seriam alterações genéticas em cepas circulantes da *B. pertussis*, com mudanças antigênicas, que poderiam estar relacionadas a falhas vacinais (39). Um estudo holandês que acompanhou a população de *B. pertussis* entre 1949 e 2010 mostrou pequenas mutações nas subunidades da toxina pertussis e de antígenos de superfície da *B. pertussis*: pertactina e fimbrias tipos 3, que sugerem uma adaptação do patógeno ao nicho atual na vigência de vacinação (57). Outro estudo sugeriu que o ressurgimento da coqueluche estaria associado a um aumento de cepas com um novo alelo promotor para a toxina pertussis – ptxP3, no lugar da cepa ptxP1, que além de mais virulentas e promover uma supressão imunológica, com a sua expansão, vem carregando mutações (58).

A situação observada no Brasil a partir de 2011, assim como em outros países da América Latina (Argentina, Chile e Colômbia) foi de reemergência da coqueluche com uso universal da vacina de células inteiras (DTP) (25). Existem várias hipóteses para justificar essa reemergência.

O que ocorreu no Brasil pode ser reflexo da melhoria da assistência, com mais acesso a serviço, melhor conhecimento dos profissionais de saúde sobre a

doença e acesso a novas tecnologias diagnósticas. O PCR foi introduzido no estado de São Paulo em 2009, o que pode ter aumentado o diagnóstico da doença desde então (9).

O aumento da incidência também pode ser resultado da ciclicidade da doença, que passa por transformações desde a consolidação da vacinação de rotina no Brasil, com coberturas elevadas a partir dos anos 90 (48). A queda de imunidade das coortes vacinadas na infância pode estar alimentando a população com novos adolescentes e adultos suscetíveis, o que está mudando a dinâmica da doença.

Outro possível motivo da reemergência da coqueluche no Brasil poderia ser a dificuldade em manter adequada e uniforme cobertura vacinal, com áreas com baixas coberturas vacinais e suscetíveis à ocorrência de surtos (48).

Em 2005, novas vacinas de coqueluche para serem aplicadas em pessoas >7 anos de idade passaram a ser comercializadas no mundo, o que permitiu a introdução de novas estratégias para o controle da doença, como vacinação de adolescentes e adultos, gestantes e profissionais de saúde.

1.5. Vacina tríplice acelular do adulto (dTpa)

Em 2005, duas vacinas contendo toxoide tetânico, toxoide diftérico reduzido e componente pertussis acelular (dTpa) foram licenciadas nos EUA para uso em adolescentes e adultos (59, 60). A vacina Boostrix® (GSK) é recomendada aos maiores de 10 anos, enquanto a Adacel® (Sanofi Pasteur) é recomendada dos 11 aos

64 anos (60, 61). O lançamento dessas vacinas permitiu o desenvolvimento de estratégias de vacinação envolvendo adolescentes e adultos, profissionais de saúde, contatos domiciliares de recém-nascidos e gestantes.

A vacina Boostrix® contém três componentes pertussis: a toxina pertussis inativada (PT), hemaglutinina filamentosa tratada com formaldeído (FHA) e pertactina (PRN) nas concentrações de 8, 8 e 2,5 µg/0,5 ml, respectivamente, combinadas com toxoide tetânico e toxoide diftérico (dT) (28, 59). A vacina Adacel® contém cinco componentes pertussis: PT, FHA, PRN e fimbrias tipos 2 e 3 nas concentrações de 2,5, 5, 3 e 5 µg/0,5 ml, combinadas com dT (28, 59). As concentrações dos antígenos pertussis na composição das vacinas para uso em adolescentes e adultos são reduzidas quando comparadas às concentrações existentes na DTPa. As formulações para adultos contêm de um terço a um quarto das concentrações das vacinas pediátricas DTPa Infanrix® (GSK) e Daptacel® (Sanofi Pasteur) (28, 59).

1.5.1. Imunogenicidade das vacinas dTpa

O licenciamento das vacinas dTpa nos EUA foi baseado em estudos demonstrando imunogenicidade não inferior às vacinas já licenciadas dT e DTPa (28, 59, 62). Ao contrário dos componentes tetânicos e diftéricos, não há um correlato de proteção sorológico ou laboratorial aceito para os componentes vacinais de coqueluche (28). Em 1997, durante uma reunião do *Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee*, houve consenso que os estudos de eficácia clínica entre adolescentes e adultos não seriam necessários para o licenciamento da dTpa

nesses grupos etários (59). Em vez disso, a avaliação dos componentes pertussis de dTpa administrados para adolescentes e adultos teve como referência os desfechos sorológicos de lactentes vacinados com DTPa (pediátrica) nos ensaios clínicos de eficácia dessa vacina. A resposta imune para antígenos de coqueluche após uma dose de reforço da dTpa em adolescentes e adultos foi comparada com a resposta imune de lactentes após três doses da vacina pediátrica DTPa (28, 59, 62, 63). Adolescentes e adultos vacinados com qualquer uma das duas vacinas dTpa apresentaram títulos de anticorpos superiores aos títulos observados em crianças após três doses de DTPa (28, 62).

1.5.2. Segurança e eventos adversos após dTap

A segurança da vacina dTpa foi avaliada comparando-se a frequência de eventos adversos entre pessoas que a receberam com pessoas que receberam dT (59). Os estudos pré-licenciamento mostraram que a frequência e a intensidade dos eventos adversos entre adolescente e adultos que receberam dTpa ou dT foram semelhantes (28, 62). Estudos posteriores ao licenciamento avaliaram os eventos adversos imediatos (nos primeiros 30 minutos) ou de curto prazo (até duas semanas) após o recebimento da dTpa. A maioria das ocorrências limitou-se a reações locais, incluindo dor (68% - 89%), eritema (12% - 41%) e edema (17% - 38%) (64-66). Eventos adversos graves não foram registrados (63-66).

A vigilância ativa de eventos adversos após licenciamento nos EUA mostrou que o risco de encefalopatia, síndromes paralíticas, crises convulsivas, distúrbios de pares cranianos ou síndrome de Guillain-Barré associado à administração de dTpa

não foi significativamente maior que o risco desses agravos após a administração de dT (67).

Os estudos clínicos pré-licenciamento da vacina dTpa excluíram a participação de pessoas que tivessem recebido as vacinas com componentes tetânicos e diftéricos nos últimos cinco anos (28, 62, 63). Havia preocupação quanto ao intervalo de tempo curto entre as vacinas poder estar associado a maior risco de eventos adversos no local das injeções. As vacinas dTpa foram licenciadas sem avaliação da segurança de aplicação com intervalos menores que cinco anos (68). Apenas algumas condições permitiam que o intervalo entre uma dose da vacina dTpa com outra vacina contendo os componentes tetânicos e diftéricos fosse menor que cinco anos, como bloqueios de surtos ou vacinação materna com curto intervalo entre gestações. Estudos posteriores ao licenciamento da dTpa mostraram que a sua administração após outra vacina com componente diftérico e tetânico é segura com intervalos menores entre as vacinações (16511379 (65, 66).

Estudo realizado na França com a dTpa associada à vacina de poliomielite inativada (VIP) administrada um mês após dT+VIP demonstrou que a taxa de eventos adversos entre os 249 adultos vacinados com dTpa-VIP foi semelhante à dos 251 adultos que receberam placebo. Não houve aumento da frequência ou gravidade dos eventos adversos quando comparados com intervalos maiores (64).

Em 2010, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) do CDC, grupo de especialistas que recomenda como utilizar vacinas para o controle de doenças nos EUA, liberou o uso de dTpa independente do intervalo desde a última dose com vacina contendo componentes tetânico e diftérico (68).

1.5.3. Eficácia e efetividade da dTpa

O único estudo clínico randomizado duplo cego que avaliou a eficácia da vacina dTpa (Boostrix® - GSK) incluiu 1391 pessoas que receberam a vacina e 1390 pessoas como controles, que receberam placebo. Após 2,5 anos de seguimento, a vacina dTpa mostrou eficácia de 92% (IC 95%, 32% - 99%) em prevenir a coqueluche (69).

A efetividade da vacina dTpa (Boostrix) em adolescentes foi avaliada após o uso em larga escala na Austrália. Considerando 168 casos de coqueluche, a efetividade encontrada foi de 78% (IC95%, 60,7 – 87,6%), aumentando para 85,4% (IC95%, 83,0 – 87,5%) considerando apenas os 155 casos confirmados laboratorialmente (70).

Após o licenciamento, a avaliação da efetividade foi realizada durante surtos de coqueluche. O uso da vacina dTpa mostrou efetividade moderada em prevenir coqueluche em pessoas com 11 anos ou mais durante surto na Califórnia, EUA, em 2010 e 2011 (71). Neste caso, a redução da ocorrência de coqueluche entre os vacinados foi de 64% (IC95%, 56 – 71%) frente à população em geral (71). Durante surto de coqueluche em uma escola, nos EUA, com 233 alunos com 11 anos ou mais, a efetividade da vacina dTpa foi de 65,6% (IC95%, -35,8 – 91,3) ao considerar casos suspeitos e confirmados laboratorialmente e 70,6% (IC95%, -110,3 a 95,9%) ao considerar apenas os casos confirmados laboratorialmente (72).

1.6. Estratégias de vacinação propostas para o controle da coqueluche

A elevada taxa de incidência e a gravidade da coqueluche entre os lactentes, o reconhecimento de que os contatos domiciliares adultos são o principal reservatório de infecção para essas crianças e a disponibilidade de vacinas de coqueluche para pessoas maiores de sete anos fez despertar o interesse dos gestores de saúde pública por novas estratégias de vacinação voltadas para adolescentes e adultos.

Já em 2001, o *Global Pertussis Initiative* enfatizou que as pesquisas e discussões deveriam focar na prevenção da morbidade e mortalidade da coqueluche em lactentes e elaboração de estratégias adaptadas às necessidades dos diferentes países (50). A vacinação teria como objetivo primário reduzir a morbimortalidade da coqueluche em crianças pequenas (<6 meses); e como objetivo secundário reduzir a morbidade em todas as faixas etárias.

Na última década, diferentes instituições de saúde como o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), nos Estados Unidos, o *Joint Committee on Vaccination and Immunization* do Reino Unido e o *European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) passaram a recomendar a vacinação universal de adolescentes e adultos, e/ou vacinação voltada para grupos específicos: gestantes, vacinação da mãe após o parto, contatos domiciliares de recém-nascidos (estratégia *cocooning*) e profissionais de saúde. (5, 59, 60, 68, 73, 74).

1.6.1. Vacinação de adolescentes e adultos contra coqueluche

Como a incidência de coqueluche entre os adolescentes tende a ser maior que em outras faixas etárias (75), a alta incidência entre adolescentes tem importantes implicações na prática clínica e na prevenção da doença (75). A proteção de adolescentes com a vacinação poderia reduzir um reservatório populacional importante para circulação da *B. pertussis* (76). Uma dose de dTpa de reforço em adolescentes poderia ser uma estratégia efetiva para prevenir a coqueluche nessa faixa etária e nas demais por efeito rebanho (75).

Desde maio de 2000 a vacina dTpa é oferecida para adolescentes no Canadá, substituindo a dT dos 14 aos 16 anos de idade (76). Em alguns pontos do país, a cobertura vacinal chegou a 84% nos primeiros anos (76). Dados oficiais daquele país mostraram a redução da incidência da coqueluche em toda a população nos primeiros anos, principalmente entre os adolescentes (76).

Com base na disponibilidade de vacinas com componente pertussis acelular seguras para adolescentes (Boostrix®), o programa de imunização australiano substituiu o reforço de dT por dTpa para adolescentes de 15 a 17 anos, a partir de 1º de janeiro de 2004 (77, 78). A estratégia de vacinação australiana é realizada nas escolas, resultando em maiores coberturas entre adolescentes, quando comparadas com dados norte-americanos (77). Os dados de vigilância australianos mostraram diminuição da incidência entre adolescentes em algumas regiões, além de queda da incidência entre menores de seis meses de idade (77).

Em 2006, o *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), comitê de especialistas que produzem as recomendações de imunizações nos EUA,

recomendou o uso rotineiro de dose única de dTpa em adolescentes de 11 a 18 anos, com preferência de aplicação entre 11 e 12 anos (59). Adultos que não receberam dose prévia de dTpa também passaram a ter indicação de uma única dose da vacina (60, 68). A cobertura vacinal foi baixa nos primeiros anos (79, 80). Os Estados Unidos registraram um pico de incidência em 2005, com queda nos anos de 2006 e 2007, seguido de novo aumento, ainda maior, nos anos subsequentes (29). Apesar do aumento global da coqueluche, houve queda isolada da incidência entre os adolescentes de 11 a 18 anos (29).

A adoção em diferentes países da estratégia de dose de reforço na adolescência e na fase adulta mostrou-se protetora dentro do grupo etário vacinado, mas não foi observado efeito indireto da vacinação em outras faixas etárias, principalmente entre os menores de um ano. Essa estratégia não resultou em melhor controle da doença, embora a cobertura vacinal seja, em geral, baixa (aproximadamente 65% nos Estados Unidos) (81). Uma questão que tem sido considerada são as características das redes de contatos sociais – atualmente há pouco contato entre adolescentes e recém-nascidos, para quem a principal fonte de infecção são os contatos domiciliares, principalmente os pais. A Austrália, que atingiu coberturas mais altas e homogêneas entre adolescentes, foi o único país que observou diminuição da doença entre crianças pequenas (82).

A curta proteção garantida pela dTpa em adolescentes e adultos pode comprometer o desempenho das estratégias de vacinação dessas faixas etárias. Mesmo com reforço a cada 10 anos, não é possível garantir títulos de anticorpos elevados de forma contínua. Com títulos baixos de anticorpos a bactéria continua circulando, embora em menor intensidade (24).

1.6.2. Vacinação das mães após o parto e dos comunicantes domiciliares do recém-nascido (*cocooning*)

Outra estratégia proposta visando à interrupção da transmissão aos lactentes antes de completar o esquema de vacinação primário com DTP/DTPa é a vacinação da mãe no pós-parto e de todos os adolescentes e adultos que terão contato domiciliar com o lactente durante o seu primeiro ano de vida (5, 83, 84). Conhecida como *cocooning*, esta estratégia foi primeiro sugerida pela *Global Pertussis Initiative* em 2001 (85) e posteriormente recomendada pela *Advisory committee on Immunization Practice* (ACIP) nos Estados Unidos, em 2006 (60, 84). Ela também foi adotada por vários outros países, como Alemanha, França, Austrália e Costa Rica (13, 84, 86-88).

No Chile, foi observada redução de 84% nos óbitos por coqueluche entre crianças com menos de seis meses de idade, quando a estratégia *cocooning* foi utilizada com cobertura vacinal de 55% (13). Porém, o impacto dessa estratégia não foi tão expressivo em outras localidades (13). Em New South Wales, Austrália, o risco de coqueluche entre lactentes reduziu 51% (intervalo de confiança de 95% [IC95%] 10%-73%) quando pai e mãe foram vacinados (89). Por outro lado, o risco de infecção entre lactentes não se alterou entre os casos onde somente a mãe ou o pai foram vacinados (89).

Um estudo norte americano não mostrou qualquer benefício com a estratégia (13). O baixo desempenho do *cocooning* nos Estados Unidos deveu-se principalmente pela baixa cobertura vacinal, que ficou em 5% entre os contatos domiciliares no ano de 2008 (83).

Vários trabalhos mostraram que o *cocooning* não é uma boa estratégia para redução das hospitalizações e mortes por coqueluche em locais com baixa incidência da doença. Entre 2005 e 2009, no Canadá, em uma localidade com 57 hospitalizações por 100.000 habitantes e risco de 35% de transmissão entre pais e filhos, o número necessário de vacinados (NNV) foi maior que 10.000 para prevenir uma hospitalização e pelo menos 1 milhão para prevenir uma morte entre lactentes <1 ano de idade (90).

Impacto sobre a transmissão da doença aos lactentes pode ser alcançado com estratégias mais simples do ponto de vista operacional e de menor custo. A estratégia *cocooning* apresenta dificuldades logísticas e programáticas associadas à vacinação de adolescentes e adultos que convivem com lactentes (83). A vacinação da mãe pode ser feita na maternidade e, em geral, tem boa aceitação, porém o acesso aos pais e outros familiares é mais difícil (13, 88). O *cocooning* implica na vacinação de grande número de pessoas para proteger um RN, o que tem repercussões sobre o custo-efetividade e a viabilidade econômica dessa estratégia (88). Além disso, *cocooning* tem efetividade limitada, uma vez que a criança não tem anticorpos contra coqueluche ao nascimento, momento em que a mãe é vacinada. Considerando que o pico de anticorpos da mãe vacinada após o parto não ocorre antes de duas semanas, há um intervalo em que a mãe não está protegida, podendo ela se infectar e ser fonte de infecção para o lactente nesse intervalo (83). A proteção ao RN fica prejudicada durante as duas primeiras semanas de vida (13, 88).

Mães, pais, irmãos e outros contatos familiares adultos são os principais responsáveis pela transmissão de coqueluche para lactentes. Além disso, contatos

casuais da comunidade podem ser a fonte em mais 34% dos casos de coqueluche entre lactentes (40, 42-46).

1.6.3. Vacinação pós-parto ou *cocooning* parcial

Sendo a mãe uma fonte frequente de infecção aos lactentes (40, 42-46)), foi proposta a vacinação apenas das mães logo após o parto. Isso foi recomendado nos Estados Unidos a partir de 2008 (87). Porém, a estratégia isolada de vacinação das mulheres no pós-parto não mostrou impacto na incidência de coqueluche (91). A mãe pode já estar infectada no período do parto ou se infectar logo após, antes da proteção oferecida pela vacina, ou o lactente pode ter contato com outro adulto infectado.

1.6.4. Vacinação de profissionais de saúde

Os profissionais de saúde (PS) têm risco aumentado de coqueluche quando comparados à população geral. A transmissão da doença em ambientes hospitalares impõe risco de transmissão para lactentes e imunocomprometidos. Surtos intra-hospitalares de coqueluche envolvendo profissionais de saúde têm sido descritos em diversos países (EUA, Canadá, França) (68). A vacinação de profissionais de saúde é um pequeno componente das medidas para prevenir a morbimortalidade infantil, porém importante em alguns cenários como, por exemplo, em unidade neonatal (5, 13). A recomendação é direcionada para profissionais com maior contato com mulheres grávidas e lactentes.

O ACIP, nos EUA recomenda uma dose da vacina dTpa para todo profissional de saúde, independentemente do tempo decorrido desde a última dose da vacina dT (68). Na Europa, alguns países (por exemplo, Alemanha, Bélgica, Holanda, Luxemburgo e Reino Unido) adotam a vacinação com dTpa para todos os PS, enquanto outros (Áustria, Finlândia, França e Noruega), adotam a vacinação para PS que atuam em áreas de maior risco (maternidade, unidade neonatal) (92).

O impacto da estratégia foi pequeno devido à baixa cobertura vacinal. Em 2008, a cobertura vacinal entre profissionais de saúde nos EUA não chegou a 16% (83).

A Organização Mundial de Saúde considera que para países que adotam vacinação de adultos, a vacinação de profissionais de saúde faz sentido, especialmente daqueles profissionais em contato com crianças não imunizadas (5, 13). Porém, não há evidencia de efeito da vacinação de profissionais de saúde sobre a transmissão de coqueluche para o neonato e lactentes. Não está claro o quanto a vacinação dos profissionais previne a transmissão da doença em ambientes hospitalares.

1.6.5. Vacinação de gestantes

Antes de receberem a vacina de coqueluche, os lactentes dependem dos anticorpos maternos transferidos pela via transplacentária. Porém, as gestantes que foram vacinadas apenas na infância geralmente têm baixas concentrações de anticorpos anti-*B. pertussis*, insuficientes para a proteção do lactente após o nascimento.

Durante a era pré-vacinal, a letalidade no primeiro mês de vida era cerca de um terço da letalidade no segundo e terceiro meses de vida. Durante a era vacinal, não são observadas diferenças significantes nas letalidades do primeiro e segundo meses de vida. Essa mudança epidemiológica sugere que, devido à vacinação, a redução da circulação da *B. pertussis* reduziu o reforço natural de anticorpos contra coqueluche em gestantes (19).

A aplicação de dTpa em gestantes deve estimular a produção de anticorpos maternos contra coqueluche, que passarão pela placenta. A criança terá proteção direta dos anticorpos maternos durante os primeiros meses de vida e proteção indireta pela diminuição do risco de infecção da mãe com transmissão para a criança (88). É esperado que a vacinação de gestantes com dTpa ofereça proteção contra coqueluche aos recém-nascidos até que eles tenham idade suficiente para receber a vacinação rotineira.

Todas as subclasses de IgG são transferidas da mãe para o filho através da placenta, predominantemente durante o terceiro trimestre da gestação (93). No momento do parto, as concentrações de IgG contra antígenos específicos da coqueluche é maior no sangue do cordão umbilical do que no sangue da mãe (94, 95). Uma avaliação da concentração de IgG contra antígenos de coqueluche no soro de cordão umbilical de filhos de mães vacinadas com dTpa em período de até dois anos antes do parto mostrou que, apesar da alta eficiência no transporte transplacentário de anticorpos maternos, a concentração desses anticorpos dificilmente mantém-se elevada o suficiente para proteger o lactente nos primeiros meses de vida quando a mãe é vacinada em período de até dois anos antes do parto (94). Acredita-se que a vacinação da gestante no terceiro trimestre resulte em

anticorpos em níveis protetores no lactente. Porém, a proteção de sua futura prole requer a repetição da vacinação em cada gestação subsequente (94).

A vacinação de mulheres durante o terceiro trimestre da gestação é recomendada pelo *American College of Obstetricians and Gynecologists* e pela *American Academy of Pediatrics* (74). Nos EUA, a administração de uma dose da vacina dTpa é recomendada a todas as gestantes, independentemente da situação vacinal prévia, preferencialmente entre 27 e 36 semanas, para maximizar a transferência passiva de anticorpos ao feto (74). Outros países, como Holanda, Inglaterra, Argentina, Austrália, Canadá e Nova Zelândia também recomendam a vacinação de gestantes (60).

Devido às dificuldades operacionais e logísticas e ao baixo desempenho das estratégias de vacinação de reforço e de *cocooning*, a vacinação de gestante é considerada por muitos autores a estratégia indicada para a prevenção de casos graves e óbitos entre lactentes (24).

1.6.5.1. Imunogenicidade em gestantes e lactentes

Estudos mostraram que a passagem transplacentária de anticorpos contra coqueluche (anti-PT, anti-FIM, anti-FHA e anti-PRN) é elevada, atingindo concentrações de 1,2 a 1,8 vezes maiores no recém-nascido, quando comparadas com as concentrações maternas (95, 96).

As concentrações de anticorpos anti-coqueluche no soro de filhos de mães vacinadas no terceiro trimestre permanecem elevadas aos dois meses de idade, sendo

de 3,8 a 42,5 vezes maiores do que as concentrações nos filhos de mães não vacinadas, medidos no mesmo período (97).

1.6.5.2. Segurança e eventos adversos da dTap em gestantes

Estudos posteriores à introdução da vacinação de gestantes com dTpa em programas nacionais mostram que essa estratégia não se associa à morte fetal, prematuridade, baixo peso ao nascimento, aumento de mortalidade materna ou neonatal, hemorragias, pré-eclâmpsia, sofrimento fetal ou qualquer desfecho grave associado à gravidez ou ao parto (97, 98).

1.6.5.3. Efetividade entre gestantes e lactentes

A vacinação de gestantes foi iniciada em setembro de 2012 no Reino Unido. Com base nos dados do sistema de saúde britânico foi observada queda de 78% no número de casos confirmados de coqueluche em lactentes menores de três meses de idade. Também foi observada a diminuição de 68% nas hospitalizações por coqueluche nessa faixa etária. A efetividade estimada da vacina foi de 91% (IC 95%, 84 – 95%) quando analisados dados de menores de três meses de idade e 90% (IC 95%, 82 – 95%) quando analisados dados de menores de dois meses de idade (99).

Um estudo tipo caso-controle realizado na Inglaterra e País de Gales avaliou a efetividade da vacinação de gestantes com dTpa na proteção de lactentes contra coqueluche. Os casos clinicamente suspeitos em menores de dois meses de idade

foram confirmados com PCR ou cultura para coqueluche. Os resultados mostram efetividade ajustada de 93% (IC 95%, 81 – 97%) (100).

1.6.5.4. Interferência da vacinação da gestante na vacinação de rotina do lactente

Existe uma preocupação quanto à potencial interferência dos anticorpos maternos com a imunização ativa do lactente, em particular em caso de uso das vacinas acelulares pediátricas (DTPa) (83). Filhos de mães vacinadas têm elevadas concentrações de anticorpos contra coqueluche ao nascimento e aos dois meses de idade (96, 97). Em estudo que comparou as concentrações de anticorpos contra coqueluche um mês após a terceira dose de DTPa em 15 lactentes filhos de mães vacinadas com dTpa (Adacel®) em idades gestacionais variadas e 32 lactentes filhos de mães não vacinadas, as concentrações de anticorpos foram 7 a 8 vezes menores nos filhos das mães vacinadas, exceto pelo anticorpo anti-FIM, que foi em média 1,5 vezes maior. Apesar da queda na resposta à vacinação de rotina nos filhos de mães vacinadas, as diferenças não persistiram após a vacinação de reforço entre os 12 e 18 meses de idade (96).

Outro estudo comparou a resposta à vacinação com DTPa de rotina em filhos de mães vacinadas com dTpa no terceiro trimestre de gestação e em filhos de mães que receberam placebo. Aos sete meses de idade, um mês após a terceira dose de DTPa, os lactentes dos dois grupos apresentaram concentrações de anti-PT, anti-PRN e anti-FHA semelhantes. Porém, a concentração de anticorpos contra hemaglutinina filamentosa um mês após a terceira dose da vacina mostrou-se 48% menor entre os

filhos de mães vacinadas (97). Aos 13 meses de idade, um mês após a quarta dose de DTPa, as concentrações de anticorpos contra coqueluche não se mostraram estatisticamente diferente entre os dois grupos (97).

1.7. A nova realidade da vacinação de coqueluche no Brasil

O aumento do número de casos ocorrido a partir de 2011 levou o Programa Nacional de Imunizações / Ministério da Saúde a reavaliar suas estratégias de controle da coqueluche. Em junho de 2014, foram publicadas novas normas de vigilância da doença, que têm como destaque: 1) revisão da definição de caso suspeito (redução do tempo de tosse, de 14 para 10 dias, para casos em crianças menores de seis meses) e de casos confirmados por critério clínico (retirada da linfocitose do critério, deixando apenas sinais e sintomas), tornando a vigilância epidemiológica mais sensível; 2) a eritromicina deu lugar à azitromicina como primeira escolha para o tratamento e quimioprofilaxia em todas as faixas etárias; e 3) ampliação dos critérios de indicação da quimioprofilaxia (101).

Em novembro de 2014, o PNI incluiu a vacina dTpa no calendário vacinal brasileiro, indicando uma dose para mulheres com 20 semanas ou mais de gestação, em todas as gestações. Também foi recomendada a vacinação de profissionais de saúde que trabalham em berçários, unidades neonatais, alojamentos conjuntos e salas de parto, com reforço a cada 10 anos.

Em 2015 e 2016, a incidência da coqueluche voltou a patamares próximos aos registrados antes de 2011 (Gráfico 1).

Com isso, algumas perguntas ficaram sem resposta: 1) Qual a causa do aumento da incidência da coqueluche no Brasil, entre 2011 e 2014? 2) A queda da incidência da doença, a partir de 2015, estaria associada ao programa de vacinação de gestantes? 3) Ou a queda da incidência seria principalmente decorrente da ciclicidade da doença? 4) Como será o comportamento da doença nos próximos anos? 5) A introdução de nova estratégia de vacinação de adultos teria impacto no controle da coqueluche?

1.8. Justificativa

A dinâmica da coqueluche no Brasil claramente mudou desde 2011 e deixa um horizonte pouco claro de como a doença vai se comportar nos próximos anos e se as estratégias atuais adotadas para o seu controle são suficientes. Mostra-se muito importante estudar os dados da vigilância do período recente para buscar respostas às dúvidas existentes.

A introdução da vacinação da gestante foi uma ação importante adotada pelo Ministério da Saúde em 2014. É preciso entender o papel da vacina e de outros possíveis fatores na queda da incidência da doença observado a partir de 2015.

Ao se estudar a nova dinâmica da coqueluche, é possível alimentar um modelo matemático e estimar o impacto epidemiológico e econômico de uma nova estratégia de vacinação. Existem outras estratégias com dTpa que podem ser usadas: vacinação de adolescentes, vacinação de adultos e *cocooning*. Como a maior parte dos casos são de lactentes que se infectam pelo contato com adultos (46) e

considerando que *cocooning* é uma estratégia de baixo impacto e logisticamente difícil (13, 46, 83, 88, 90), a vacinação de adultos é uma estratégia a ser avaliada.

Embora os benefícios em saúde das diversas estratégias de vacinação de coqueluche já tenham sido avaliados (69, 70, 99, 100), as autoridades devem também considerar aspectos econômicos ao recomendar e financiar novas estratégias. A avaliação econômica de programas de vacinação pode ajudar na tomada de decisão e é uma ferramenta essencial em um contexto de orçamento restrito (102).

No Brasil, desde 2006, todas as vacinas incorporadas no PNI tiveram estudos de avaliação econômica. A introdução da vacinação de gestantes com dTpa no PNI foi precedida de uma avaliação econômica dessa estratégia na realidade brasileira. Tal estudo foi financiado pelo Ministério da Saúde e Organização Pan-americana da Saúde e publicado no ano de 2016. As orientadoras e o autor desta tese participaram da autoria deste estudo, apresentado no ANEXO A. As bases teóricas para o levantamento de parâmetros epidemiológicos e de custo desenvolvidas naquele estudo foram utilizadas para o desenvolvimento da avaliação econômica apresentada nesta tese.

Para a avaliação econômica da vacinação de gestantes no Brasil (103) (ANEXO A), foi utilizado um modelo de árvore de decisão para estimar o potencial impacto dessa estratégia em período de um ano. Aplicando-se a incidência da coqueluche em 2011 no modelo, 661 casos e 32 mortes de crianças menores de um ano de idade seriam evitados com a vacinação de gestantes, com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de 15.590 dólares por ano de vida salvo. Ao se aplicar a incidência de 2013, a RCEI caiu para 5.055 dólares. O estudo considerou

que a vacinação de gestante com dTpa seria custo-efetiva com a incidência de 2011 e muito custo-efetiva com a incidência de 2013

A avaliação econômica depende de dados epidemiológicos de boa qualidade. A magnitude da coqueluche é tradicionalmente subestimada por sistemas de vigilância epidemiológica, devido às formas leves da infecção, principalmente entre adolescentes e adultos; a baixa procura por serviços de saúde; baixo conhecimento sobre a doença; e subnotificação (39, 104).

Por apresentarem formas clínicas mais brandas, os casos entre adultos, quando procuram serviços de saúde, dificilmente resultam em hospitalização. Qualquer avaliação econômica envolvendo casos de coqueluche em adultos encontra dificuldades, não apenas com a subnotificação, mas também com os custos diretos de um caso. Não há sistema de informação com dados de custos de atendimentos ambulatoriais ou de pronto-atendimento, como há o Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS) para os custos de hospitalizações.

Além de conhecer detalhadamente a epidemiologia da coqueluche, é importante identificar os desafios metodológicos colocados para as avaliações econômicas das estratégias vacinais para os adultos. Apesar das dificuldades metodológicas, as estratégias de vacinação da coqueluche foram avaliadas em diversos países e com grande número de estudos, e mostra-se necessária uma revisão sistemática da literatura para sintetizar o conhecimento existente sobre a efetividade e custo-efetividade dessas estratégias.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

Realizar uma avaliação econômica da introdução da vacinação de adultos contra a coqueluche, utilizando a vacina tríplice acelular de adultos (dTpa), no PNI brasileiro.

2.2. Objetivos secundários

- Descrever a epidemiologia da coqueluche no estado de São Paulo, usando dados da vigilância epidemiológica e discutir os desafios para a interpretação destes dados considerando a combinação entre 1) a variação cíclica da incidência, 2) introdução de novas técnicas diagnósticas e nova estratégia de vacinação e 3) aumento do conhecimento sobre a doença durante o recente ciclo epidêmico;
- Revisar as avaliações econômicas da vacinação de adolescentes e adultos com dTpa publicadas na literatura internacional, apontando os diferentes resultados encontrados e as possíveis razões para tais diferenças.

3. MÉTODOS

Em uma primeira etapa, foi realizada revisão sistemática das avaliações econômicas das estratégias de vacinação de adolescentes e adultos, destacando as características metodológicas e resultados obtidos com as diferentes estratégias em diferentes cenários. Em seguida, foi realizado estudo da situação epidemiológica da coqueluche no estado de São Paulo (ESP) entre os anos de 2001 e 2015. Posteriormente, foi feito estudo sobre a utilização de serviços de saúde por casos de coqueluche em um serviço do ESP. Por fim, foi realizado estudo de custo-efetividade da vacinação de adultos com dose única de dTpa em adultos aos 20 anos idade no Brasil, comparando com a estratégia anterior de vacinação com dT.

3.1. Revisão sistemática das avaliações econômicas de diferentes estratégias de vacinação de adolescentes e adultos com dTpa

A revisão sistemática foi conduzida conforme o guia do *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (102).

3.1.1. Estratégia de busca

Foi realizada uma busca de estudos publicados entre 1º de janeiro de 2000 a 1º de julho de 2016 em quatro bases de dados: MEDLINE (via PubMed), *Excerpta Medica*, CRD e *Latin-American and Caribbean Health Sciences Literature*. O ano de

2000 foi escolhido como o primeiro ano da busca considerando que a vacina dTpa foi licenciada no ano de 2005 nos Estados Unidos.

Para a busca, foram usados os seguintes termos: “*pertussis*” e “*pertussis vaccine*” em combinação com “*economics*”, “*pharmaceutical*”, “*cost analysis*”, “*cost of illness*”, “*cost(-) benefit*”, “*health care cost*”, “*cost(-) effectiveness*”, “*cost(-) utility*”, “*cost*” ou “*(pharmaco) economic evaluation*”. A estratégia de busca usada em cada uma das bases de dados está apresentada no ANEXO B. A busca limitou-se a avaliações econômicas completas da vacinação de adolescentes (≥ 10 anos de idade) e adultos.

As referências dos estudos incluídos foram revisadas com o objetivo de se identificar estudos que não foram identificados nas bases de dados.

3.1.2. Critério de inclusão dos estudos

Os critérios de inclusão foram baseados na estratégia PICOS:

- População : adolescentes (≥ 10 anos de idade) e adultos, incluindo profissionais de saúde, gestantes, *cocooning* e qualquer outra estratégia envolvendo adolescentes e adultos ;
- Intervenção : vacinação contra coqueluche ;
- Comparadores : não vacinação e diferentes estratégias de vacinação de adolescentes e/ou adultos contra coqueluche ;
- Desfecho (*outcome*) : Razão de custo-efetividade incremental (ICER) ou razão de custo-benefício ;

- Desenho do estudo (*study design*) : avaliações econômicas completas, definidas como uma análise comparativa de custos e consequências de duas intervenções em saúde, incluindo análise de custo-minimização, análise de custo-efetividade, análise de custo-utilidade e análise de custo-benefício.

3.1.3. Seleção dos estudos

Um revisor listou todos os títulos e resumos dos trabalhos extraídos da busca nas bases de dados. Junto com mais um revisor, os estudos passaram por uma seleção inicial conforme informações dos títulos e resumos, seguindo os critérios de inclusão. Qualquer discordância no processo de seleção era resolvida em discussão com um terceiro revisor.

3.1.4. Extração dos dados

Um formulário padronizado foi desenvolvido para a extração dos dados dos artigos. Inicialmente estes formulários foram validados por dois revisores, aplicando-o em cinco trabalhos escolhidos de forma aleatória. Após, os dados foram extraídos de todos os trabalhos selecionados, de forma independente, por dois revisores. As discordâncias entre os dois revisores era discutida e decidida pelo terceiro revisor

3.1.5. Dados coletados

Os dados foram coletados da seguinte forma:

- Características metodológicas: tipo de estudo, perspectiva, modelo, inclusão de proteção de rebanho, horizonte temporal, número de coortes, moeda e ano dos custos, taxa de desconto, análise de sensibilidade e parâmetros variados na análise de sensibilidade ;
- Estimativas dos parâmetros usados : dados epidemiológicos (incidência da coqueluche, gravidade da doença e letalidade) ; dados relacionados à vacina (esquemas vacinais, cobertura, eficácia, eventos adversos e perda da imunidade) ; custos (diretos e indiretos) ; mediadas de resumo (RCEI e razão de custo benefício) ;
- Fonte de financiamento dos estudos.

Para melhorar a comparabilidade entre resultados, todas as medidas de resumo apresentadas em diferentes moedas foram ajustadas pela inflação para o ano de 2016 usando o índice de preço ao consumidor (105). Posteriormente, os valores foram convertidos para dólar internacional, usando a paridade do poder de compra (PPP), taxa de cambio equivalente a um conjunto de bens e serviços idênticos nos diversos países (106).

3.1.6. Apresentação dos resultados

Os resultados foram organizados e apresentados em tabelas. Resultados mais relevantes foram descritos e discutidos no texto.

3.2. A epidemiologia da coqueluche

3.2.1. Desenho do estudo

Foi desenvolvido um estudo incluindo casos suspeitos e confirmados de coqueluche notificados pelo sistema de vigilância epidemiológica do Estado de São Paulo (ESP), de janeiro de 2001 a dezembro de 2015.

3.2.2. Local do estudo

O estudo usou dados do Estado de São Paulo (ESP). Este é o estado mais rico do Brasil, detentor de um terço do produto interno bruto nacional. Tem uma população de 43,6 milhões de pessoas, o que corresponde a 1/5 da população brasileira. Por ano nascem cerca de 600.000 crianças nesse estado, o que corresponde a 1/6 dos nascidos vivos anuais do Brasil (107).

3.2.3. Fonte de informação

Os dados foram extraídos de bancos de dados do Sistema Informação de Agravos de Notificação (SINAN). Este sistema armazena dados de todos os casos notificados de coqueluche e de outros agravos de notificação compulsória. O SINAN contém dados de 1) localização; 2) características sociodemográficas, 3) sinais e sintomas clínicos, 4) hospitalização, 5) desfecho (cura ou óbito), 6) *status* vacinal do caso e 7) investigação de casos secundários entre comunicantes.

Parte dos dados do SINAN estão disponíveis no *website* do Sistema de Informação do Sistema Único de Saúde (DATASUS) (108). Os dados anteriores a 2007 foram levantados no *website*. Dados de casos notificados a partir de 2007 e demais dados que não estavam disponíveis na internet foram disponibilizados pela Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (CVE-SP).

Os casos foram estratificados por idade, critério de confirmação diagnóstica, desfecho (cura ou óbito).

Dados sobre cobertura vacinal e homogeneidade nos anos estudados foram coletados no *website* do DATASUS (108). O PNI estima a cobertura vacinal administrativa dividindo o número de terceiras doses da vacina pentavalente aplicadas no primeiro ano de vida pelo número estimado da população alvo (lactentes menores ano de idade) e multiplicado por 100. A homogeneidade é definida pela proporção de municípios com cobertura vacinal superior a 95%.

As populações do ESP das diferentes faixas etárias, em cada ano estudado, foram usadas para calcular as incidências de coqueluche. Os dados populacionais anteriores a 2011 foram extraídos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (107). Os dados populacionais referentes a 2011 e anos posteriores foram extraídos da Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) (109).

3.2.4. Análise estatística

Foi feita análise estatística descritiva dos dados, com a distribuição dos casos por ano, faixa etária e critério diagnóstico. A letalidade foi apresentada como proporção (%) de óbitos entre os casos de coqueluche. As taxas de incidência foram calculadas como casos de coqueluche / população X 100.000 habitantes. Foi calculada a proporção dos casos de coqueluche do Brasil que são do ESP em cada ano.

As proporções de casos entre os diferentes grupos etários de 2001 a 2015 foram comparadas usando teste de chi-quadrado para tendência, com significância estatística de 5%. Foi usado para as análises o software EpiInfo 7.1.2.0 (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, Georgia, Estados Unidos).

3.3. Utilização dos serviços de saúde por casos de coqueluche em adultos – Assistência ambulatorial e hospitalar dos casos suspeitos de coqueluche atendidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas de 2010 a 2014

A avaliação econômica de estratégias de vacinação de adultos contra coqueluche requer dados de utilização de serviços de saúde dos casos da doença em adultos. Casos de coqueluche em adultos apresentam formas clínicas mais leves e que dificilmente demandam hospitalização (16, 24, 39). A maioria dos casos acessam serviços de pronto atendimento ou ambulatórias. Ao contrário das hospitalizações, que no Sistema Único de Saúde (SUS) alimentam um sistema de informação de faturamento financeiro (Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de

Saúde [SIH\SUS]), não há um sistema de informação que contabilize custos ou sistematize atendimentos ambulatoriais ou de pronto-atendimento.

Por isso, um estudo de campo em unidade de saúde foi necessário para a identificação da utilização de serviços pelos casos de coqueluche em adultos.

3.3.1. Tipo do estudo

Foi realizado um estudo descritivo dos casos suspeitos de coqueluche em adultos que procuraram atendimento no Instituto de Infectologia Emílio Ribas (IIER).

3.3.2. Local do estudo

O Instituto de Infectologia Emílio Ribas é um hospital público estadual especializado em doenças infecciosas, localizado na cidade de São Paulo. O Serviço conta com cerca de 200 leitos de internação, hospital dia, ambulatório e pronto-socorro de porta aberta.

3.3.3. Critério de inclusão e período do estudo

Foram incluídos no estudo todos os pacientes com idade de 20 a 40 anos ou mais, que procuraram atendimento em qualquer setor do Instituto de Infectologia Emílio Ribas, entre 2010 e 2014, e tiveram coqueluche como hipótese diagnóstica.

3.3.4. Fonte de informação

Os casos foram selecionados a partir dos formulários de notificação de coqueluche arquivados no Núcleo de Vigilância Epidemiológica do IIER. Uma vez selecionados os casos a serem estudados, os seus prontuários eletrônicos e de papel foram levantados.

Dos formulários de notificação e investigação e dos prontuários eletrônicos e de papel foram extraídas as informações 1) sociodemográficas; 2) data de início de sintomas; 3) sinais e sintomas apresentados; 4) passagens em serviço de saúde e hospitalização; 5) quantidade e tipos de exames complementares realizados; 6) quantidade e tipo de medicações prescritas para uso no serviço e receitas para uso domiciliar; 7) investigação de contatos domiciliares; e 8) resposta de saúde pública ao caso. A coleta dos dados foi guiada por questionário semiestruturado desenvolvido especificamente para o estudo (ANEXO C).

3.3.5. Análise estatística

Foi realizada análise estatística descritiva, que compreendeu frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas e médias e medianas para variáveis quantitativas. Foi para as análises utilizado o software EpiInfo 7.1.2.0 (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, Georgia, Estados Unidos).

3.4. Avaliação de custo-efetividade da introdução da vacina dTpa no calendário de imunização de adultos do PNI

3.4.1. População alvo

Adultos com 20 anos de idade.

3.4.2. Desenho de estudo

O delineamento da avaliação econômica foi baseado em modelagem, a partir de dados secundários.

3.4.3. Tipo de análise

Avaliação econômica completa do tipo análise de custo-efetividade.

3.4.4. Descrição das estratégias a serem comparadas

A administração de uma dose da vacina tríplice acelular do adulto em pessoas com 20 anos de idade foi comparada ao esquema atual de vacinação com dupla adulto (dT), sem o componente pertussis.

3.4.5. Perspectiva do estudo

A análise foi conduzida da perspectiva do Sistema de Saúde, incluindo os custos diretos cobertos pelo sistema de saúde.

3.4.6. Desfechos

Os desfechos foram casos, óbitos por coqueluche e Anos de Vida Ganho (AVG) em crianças menores de um ano e adultos de 20 a 40 anos.

3.4.7. Horizonte temporal

O estudo considerou como horizonte temporal período de 10 anos, suficiente para capturar todas as consequências e custos relevantes para as medidas de resultado escolhidas. O efeito da vacinação sobre a incidência da doença foi avaliado em um período de 200 anos.

3.4.8. Modelo

Foi desenvolvido um modelo dinâmico assumindo que para cada lactente <1 ano infectado, necessariamente haveria um adulto infectado como fonte. Então, a partir da incidência inicial da doença nos lactentes, é possível estimar o número de infectados entre os adultos.

Ao assumir que o adulto infectado seria a fonte de infecção do lactente, supôs-se que a força de infecção dos adultos (λ_a) é igual à força de infecção dos

lactentes. Foi assumido que, ao vacinar adultos, haveria redução da transmissão para o lactente.

Para o modelo, foi assumido que o período de transmissibilidade da doença é de 21 dias (27029594). Também foi considerada a queda da imunidade resultante da vacinação com dTpa no adulto e da infecção natural. Klein et. Al. (2016) (110) avaliou a queda da efetividade da vacina dTpa em adolescentes. O estudo mostrou efetividade de 68,8% (IC95% 59,7 – 75,9%) no primeiro ano após a vacinação; 56,9% (IC95% 41,3 a 68,4%) no segundo ano; 25,2% (IC95% -4,3 a 46,4%) no terceiro ano e 8,9% (IC95% -30,6 a 36,4%) após quatro anos da vacinação. Este estudo foi usado como fonte para a perda de imunidade da vacina considerada no modelo (taxa de vacinados que voltam a ser suscetíveis).

Com relação à infecção natural, foi assumido que a infecção natural garante proteção por 20 anos (16, 111). Então, foi assumido que a taxa anual com que os recuperados voltam a ser suscetíveis seria $1/20$.

A mortalidade geral em um ano foi $1/75,5$, considerando a expectativa de vida de 75,5 anos, conforme dados do IBGE.

No modelo, os vacinados (V_a) seriam a parcela da população (N_a) que está protegida. As coberturas vacinais efetivas (p_v) seriam a efetividade assumida da vacina multiplicada pela cobertura vacinais consideradas. A mortalidade por coqueluche (α) foi coletada do estudo “A epidemiologia da coqueluche no Estado de São Paulo” desta tese.

A Figura 1 apresenta o modelo. A Tabela 1 apresenta os parâmetros que foram usados para o seu desenvolvimento. O modelo foi feito no software Rstudio (integrado ao R).

Figura 1 – Modelo dinâmico para avaliação do impacto da vacinação de adultos com dTpa. S_a – adultos suscetíveis; I_a – adultos infectados; R_a – adultos recuperados; V_a – adultos vacinados (imunizados); S_c – lactentes suscetíveis; I_c – lactentes suscetíveis; R_c – lactentes suscetíveis; λ_a – força de infecção nos adultos; γ – taxa de recuperação (inverso do período infeccioso); ω_R – taxa com que recuperados voltam a ser suscetíveis; ω_V – taxa com que vacinados voltam a ser suscetíveis; μ – taxa de mortalidade natural da população (aproximada pelo inverso da expectativa de vida); Λ_a – taxa de reposição da população de adultos; Λ_c – taxa de reposição de crianças; α – mortalidade diferencial pela coqueluche em crianças.

Tabela 1 – Parâmetros usados para o desenvolvimento do modelo dinâmico para avaliação do impacto da vacinação de adultos com dTpa.

Parâmetro	Valor	Referência
Período de transmissibilidade (γ)	21/365	(1)
Taxa de vacinados que voltam a ser suscetíveis (ω_V)	0,4055	(110)
Taxa com que os recuperados voltam a ser suscetíveis (ω_R)	0,05	(16, 111)
Mortalidade geral (μ)	1/75,5	IBGE

3.4.8.1. Modelo para população de adultos

Considerando que, em um determinado instante de tempo t , a população de adultos seja composta por $S_a(t)$ suscetíveis, $I_a(t)$ infectados, $R_a(t)$ recuperados e $V_a(t)$ vacinados, o sistema de equações diferenciais a seguir descreve a dinâmica entre esses compartimentos:

$$\frac{dS_a(t)}{dt} = (1 - p_v)\Lambda_a(t) - \lambda_a S_a(t) + \omega_R R_a(t) + \omega_V V_a(t) - \mu S_a(t)$$

$$\frac{dI_a(t)}{dt} = \lambda_a S_a(t) - (\mu + \gamma) I_a(t) \quad (1)$$

$$\frac{dR_a(t)}{dt} = \gamma I_a(t) - (\mu + \omega_R) R_a(t)$$

$$\frac{dV_a(t)}{dt} = p_v \Lambda_a(t) - (\mu + \omega_V) V_a(t)$$

Nas equações acima, p_v indica a proporção de cobertura vacinal, λ_a é a força de infecção nos adultos, γ é a taxa de recuperação (inverso do período infeccioso), ω_R é a taxa com que recuperados voltam a ser suscetíveis, ω_V é a taxa com que

vacinados voltam a ser suscetíveis, μ é a taxa de mortalidade natural da população (aproximada pelo inverso da expectativa de vida), e $\Lambda_a(t)$ é uma taxa de reposição da população de adultos. As taxas ω_R e ω_V estão relacionadas à perda de imunidade.

Somando as equações do sistema acima, obtém-se:

$$\frac{dN_a(t)}{dt} = \Lambda(t) - \mu N_a(t), \quad (2)$$

onde $N_a(t) = S_a(t) + I_a(t) + R_a(t) + V_a(t)$ é a população total no tempo t .

Para que a população permaneça constante, é necessário que $\frac{dN_a(t)}{dt} = 0$, ou seja, $\Lambda_a(t) = \mu N_a(t)$.

Em termos de proporções, a equação para os infectados pode ser escrita como

$$\frac{di_a(t)}{dt} = \lambda_a s_a(t) - (\gamma + \mu)i_a(t), \quad (3)$$

onde $s_a(t) = S_a(t)/N_a(t)$ e $i_a(t) = I_a(t)/N_a(t)$.

Em termos de frações da população, o sistema de equações diferenciais pode ser escrito como

$$\frac{ds_a(t)}{dt} = (1 - p_v)\mu - \lambda_a s_a(t) + \omega_R r_a(t) + \omega_V v_a(t) - \mu s_a(t)$$

$$\frac{di_a(t)}{dt} = \lambda_a s_a(t) - (\mu + \gamma)i_a(t) \quad (4)$$

$$\frac{dr_a(t)}{dt} = \gamma i_a(t) - (\mu + \omega_R)r_a(t)$$

$$\frac{dv_a(t)}{dt} = p_v \mu - (\mu + \omega_V)v_a(t),$$

onde $r_a(t) = R_a(t)/N_a(t)$ e $v_a(t) = V_a(t)/N_a(t)$.

Para o cálculo de γ , é necessária uma estimativa do período de transmissibilidade.

3.4.8.2. Modelo para a população de crianças

O pressuposto básico do modelo é que as crianças estarão expostas à força de infecção dos adultos, λ_a . Assim, para a população de crianças, as equações diferenciais seriam

$$\frac{dS_c}{dt} = -\lambda_a S_c(t) - \mu S_c + \Lambda_c(t)$$

$$\frac{dI_c}{dt} = \lambda_a S_c(t) - (\mu + \gamma + \alpha)I_c(t) \quad (5)$$

$$\frac{dR_c}{dt} = \gamma I_c(t) - \mu R_c(t),$$

onde $\Lambda_c(t)$ é uma taxa de reposição de crianças e α é a mortalidade diferencial pela coqueluche em crianças.

Para a população total de crianças, a equação diferencial é

$$\frac{dN_c}{dt} = -\mu N_c(t) - \alpha I_c(t) + \Lambda_c(t). \quad (6)$$

No equilíbrio:

$$\frac{dN_c}{dt} = 0,$$

ou seja,

$$\Lambda_c(t) = \mu N_c(t) + \alpha I_c(t). \quad (7)$$

Em termos das frações de suscetíveis, infectados e recuperados, levando em conta a expressão (7), o sistema de equações diferenciais (5) fica

$$\begin{aligned} \frac{ds_c}{dt} &= -\lambda_a s_c(t) + \mu(1 - s_c(t)) + \alpha i_c(t) \\ \frac{di_c}{dt} &= \lambda_a s_c(t) - (\mu + \gamma + \alpha) i_c(t) \end{aligned} \quad (8)$$

$$\frac{dr_c}{dt} = \gamma i_c(t) - \mu r_c(t),$$

onde $s_c(t) = S_c(t)/N_c(t)$, $i_c(t) = I_c(t)/N_c(t)$, e $r_c(t) = R_c(t)/N_c(t)$.

No equilíbrio, tem-se que

$$\frac{di_c(t)}{dt} = 0,$$

ou seja,

$$i_c^* = \frac{\langle \lambda_a s_c \rangle}{\mu + \gamma + \alpha}. \quad (9)$$

Na expressão acima, $\langle \lambda_a s_c \rangle$ é a incidência nas crianças. Assim, a partir da incidência, estima-se a proporção de infectados no equilíbrio, i_c^* .

Como a incidência nas crianças é um dado disponível, a expressão acima é uma forma de relacionar a força de infecção constante com a incidência.

O valor de λ_a será encontrado numericamente, minimizando-se a diferença entre i_c de equilíbrio do modelo para um certo λ_a e i_c^* associado aos dados epidemiológicos. O valor de λ_a encontrado numericamente será denotado λ_0 .

3.4.8.3. Modelo com vacinação

Para o modelo com vacinação, precisamos estimar o valor da taxa de contatos β . Uma forma de fazer essa estimativa é pressupor que a taxa de contatos na população é a mesma sem e com vacinação (para certa cobertura vacinal p_v). Definindo a força de infecção sem e com vacinação como $\lambda_a(t) = \lambda_0$ e $\lambda_a(t) = \lambda_v$, respectivamente, temos que

$$\lambda_0 = \beta i_0^* \quad (10)$$

e

$$\lambda_v = \beta i_v^*. \quad (11)$$

O valor de i_0^* pode ser estimado a partir do modelo para a população de adultos (sistema de equações (4)), substituindo o valor de λ_a estimado numericamente seguindo o procedimento descrito na seção anterior.

A estimativa de β pode ser obtida a partir da condição sem vacinação como

$$\beta = \frac{\lambda_0}{i_0^*}. \quad (12)$$

Com a estimativa de β , o modelo com vacinação em adultos fica:

$$\frac{ds_a(t)}{dt} = (1 - p_v)\mu - \beta i_a s_a(t) + \omega_R r_a(t) + \omega_V v_a(t) - \mu s_a(t)$$

$$\frac{di_a(t)}{dt} = \beta i_a s_a(t) - (\mu + \gamma) i_a(t) \quad (13)$$

$$\frac{dr_a(t)}{dt} = \gamma i_a(t) - (\mu + \omega_R) r_a(t)$$

$$\frac{dv_a(t)}{dt} = p_v \mu - (\mu + \omega_V) v_a(t).$$

O modelo para as crianças, considerando a vacinação em adultos, pode ser escrito como:

$$\frac{ds_c}{dt} = -\beta i_a s_c(t) + \mu(1 - s_c(t)) + \alpha i_c(t)$$

$$\frac{di_c}{dt} = \beta i_a s_c(t) - (\mu + \gamma + \alpha) i_c(t) \quad (14)$$

$$\frac{dr_c}{dt} = \gamma i_c(t) - \mu r_c(t).$$

Assim, para os adultos, assumimos que $\lambda_a(t) = \lambda_0$ e $\lambda_a(t) = \beta i_a$, respectivamente, nos casos sem e com vacina.

3.4.9. Taxa de desconto

Foi utilizada a taxa de desconto de 5% ao ano para custos e benefícios (112).

3.4.10. Estimativas demográficas

Foi assumido que o número de lactentes é igual ao número de nascidos vivos em 2015, registrados no Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC) (108).

A estimativa populacional brasileira com idade de 20 a 40 anos no período de 2015 a 2024 foi extraída da projeção populacional do IBGE (108).

3.4.11. Estimativas de incidência de coqueluche em crianças menores de um ano

Para as estimativas de incidência de coqueluche, foi utilizado o banco de dados do SINAN-SP do ano de 2015, fornecido pela Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória do CVE-SP. Foram selecionados deste banco, todos os casos confirmados de coqueluche em menores de um ano. Utilizando como denominador a população de menores de um ano do ESP, em 2015, coletada do SINASC (108), foi possível calcular a taxa de incidência da coqueluche para essa faixa etária.

A incidência de coqueluche em crianças menores de um ano é usada no modelo para se chegar à força de infecção do adulto. Assumiu-se a incidência do ESP para todo o país.

3.4.12. Proporção de casos sintomáticos e de casos sintomáticos que procuram serviço de saúde

A maioria dos casos de coqueluche em adultos são assintomáticos ou oligossintomáticos (24). Embora esses casos contribuam para a transmissão da doença (113), eles não procuram serviço de saúde ou demandam qualquer tipo de assistência. Assim sendo, é preciso assumir que parte dos casos infectados gerados pelo modelo será assintomática e não resultará em custos para o sistema de saúde.

Em uma revisão sistemática de estudos sobre a coqueluche em adultos, Cherry et al. (2014) (24) encontrou que entre 4,5 e 20,0% dos adultos com infecção por *Bordetella pertussis* são sintomáticos. Como parâmetro para o modelo, foi considerado que 10% dos adultos infectados são sintomáticos.

Nem todos os adultos sintomáticos procuram assistência e resultam em custos ao sistema de saúde. E nem todos os casos de coqueluche que procuram assistência são notificados como tal. Esta proporção não foi encontrada na literatura.

Para chegar a uma estimativa dessa proporção de infectados sintomáticos que procuram o serviço de saúde, foi considerado que o número de adultos hospitalizados por coqueluche notificados e registrados no SINAN é uma estimativa robusta, uma vez que são mais graves, com sintomatologia mais típica e melhor investigados.

Sendo assim, o número de adultos hospitalizados por coqueluche no Estado de São Paulo registrado no SINAN-SP representaria, de fato, o total de infectados sintomáticos e hospitalizados.

O estudo realizado no Instituto de Infectologia Emilio Ribas encontrou taxa de hospitalização dos casos de coqueluche em adultos de 20 a 40 anos que procuraram o serviço entre 2010 e 2014. Foi assumido que a taxa de hospitalização dos casos de coqueluche que procuraram o IIER é igual a taxa de hospitalização por coqueluche do ESP e do Brasil. Conhecendo o número de adultos hospitalizados do ESP, é possível chegar ao número estimado de casos de coqueluche que procuraram serviço de saúde no ESP.

Ao rodar o modelo no seu tempo inicial (T0) com a população brasileira de 2015, chegou-se a um número estimado de infectados por *Bordetella pertussis* no Brasil. Conforme Cherry et al. (2014) (24), 10% desses infectados manifestam sintomas. E conforme os dados de vigilância, os casos de São Paulo com 20 a <40 anos de idade representaram 17,9% dos casos da mesma faixa etária notificados no Brasil em 2015 (108).

Com o número estimado de sintomáticos do ESP e o número estimado de casos de coqueluche que procuram serviço de saúde no mesmo estado, é possível estimar a proporção de casos de coqueluche sintomáticos que procuram serviço de saúde.

3.4.13. Estimativas de letalidade da coqueluche

Os dados do SIM estão disponíveis para consulta na internet (108). A busca foi feita pelo diagnóstico principal, utilizando o código da CID-10, A37 referente à coqueluche.

O banco de dados do SINAN contém variáveis relacionadas a óbitos. Levantou-se, no banco de dados do SINAN-SP, o número de óbitos nas faixas etárias <1 ano e de 20 a 40 anos, em 2015.

Foi optado pelo maior valor entre os registros do SIM ou SINAN-SP. Após, calculou-se a taxa de letalidade entre os casos que foram hospitalizados (número de óbitos / total de casos hospitalizados), nas duas faixas etárias.

3.4.14. Estimativas de hospitalizações

Dados de hospitalizações foram levantados no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). O banco de dados com as informações do SIH de 2015 foi retirado do site do DATASUS em junho de 2017 (108). A busca foi feita para as idades <1 ano e de 20 a <40 anos, pelo diagnóstico principal, utilizando os códigos da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) referentes à coqueluche: A37.0 até A37.9.

O banco de dados de coqueluche do SINAN contém variáveis relacionadas à hospitalização. Levantou-se o número de hospitalizações no SINAN-SP em 2015 nas faixas etárias <1 ano e 20 a 40 anos.

Para os menores de um ano, foi optado pelo maior valor entre os registros do SIH ou SINAN-SP. Para os casos com idade de 20 a <40 anos, optou-se pela taxa de hospitalização encontrada no estudo do IIER, uma vez que tal parâmetro já foi usado para o cálculo da proporção de sintomáticos que procuram um serviço de saúde.

3.4.15. Custos médicos diretos

3.4.15.1. Custo da assistência ambulatorial

Foram consultados especialistas (infectologistas) sobre a assistência ambulatorial de adultos e lactentes com coqueluche. Baseado nessa consulta, para o caso base, foi considerado um pacote de assistência ambulatorial mínimo composto de:

- Duas consultas médicas (uma em pronto socorro e um retorno em ambulatório);
- Hemograma;
- Radiografia de tórax pósterio-anterior;
- Tratamento com antibiótico.

Os custos das consultas médicas, hemograma e radiografia de tórax, em junho de 2015, foram retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (114).

Assumiu-se que a azitromicina seria o antibiótico de escolha para lactentes e adultos. Para os lactentes, assumiu-se tratamento com dose de 10mg/kg/dia por 5 dias e peso (em Kg) baseado no percentil 50% no sexto mês de vida (8kg) (fonte

SBP). Para os adultos, o tratamento seria na dose de 500 mg no primeiro dia (uma dose), seguido por 250mg por dia nos 4 dias seguintes (4 doses) (guia de vigilância epidemiológica). Os preços da azitromicina de 250, 500mg e solução foram levantados no Banco de Preços, considerando a média ponderada dos valores de janeiro a dezembro de 2015 (115).

3.4.15.2. Custo da assistência hospitalar

Os custos da hospitalização por coqueluche foram retirados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), ano de 2015. Para o caso-base, foi considerado o custo mediano das internações, para cada uma das faixas etárias (<1 ano e 20-40 anos).

Foi assumido que todo caso de coqueluche hospitalizado passaria por consulta de pronto socorro e faria uma radiografia de tórax pósterio-anterior antes da hospitalização e um hemograma. Além disso, passaria por uma consulta ambulatorial após a alta. Os custos das consultas médicas, radiografia de tórax e hemograma foram retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) (114).

3.4.15.3. Custo da investigação laboratorial para o diagnóstico específico de coqueluche

O diagnóstico específico de coqueluche é realizado nos Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACEN) de cada estado brasileiro (guia de vigilância

epidemiológica). Por isso, o custo da investigação laboratorial deve ser acrescentado tanto ao custo da assistência ambulatorial como hospitalar.

No Brasil, o diagnóstico específico de coqueluche é realizado mediante o isolamento da *B. pertussis* em cultura de material colhido de nasorofaringe (guia de vigilância). Em 2015 (ano base desse estudo), São Paulo, Paraná (PR) e Minas Gerais (MG) eram os únicos estados com PCR disponível para a rotina diagnóstica (fonte: documento técnico de Minas (9, 46, 103, 116, 117). Conforme informações levantadas por técnicos do Instituto Adolfo Lutz, laboratório de saúde pública do Estado de São Paulo, a realização de cultura para *B. pertussis* custava R\$10,00, enquanto a realização do PCR tinha custo de R\$ 100,00, em 2015.

Para o cálculo da investigação laboratorial de coqueluche em todos os casos ambulatoriais e hospitalizados, foi considerada a média ponderada dos casos ocorridos no ESP, MG e PR (PCR + cultura) e do restante do país (apenas cultura) (Figura 2).

Para o cálculo do custo da investigação laboratorial de coqueluche nos casos do ESP, MG e PR, considerou-se a proporção de casos ocorridos nestes estados entre todos os casos confirmados de coqueluche do Brasil, em 2015, nas faixas etárias menores de um ano de idade e com idade de 20 a <40 anos (108). Esta proporção foi multiplicada pela proporção de casos que realizaram exames específicos para coqueluche. Essas proporções foram extraídas do banco SINAN-SP. Elas foram multiplicadas entre si e produto dessa multiplicação foi multiplicado pelo preço da cultura + PCR (R\$110,00), chegando-se à parcela do custo de investigação laboratorial dos casos referente aos três estados que faziam PCR (Figura 2).

Para o cálculo do custo da investigação laboratorial de coqueluche nos casos dos demais estados (Brasil menos ESP, MG e PR), considerou-se a proporção de casos que não eram do ESP, MG e PR entre os casos confirmados de coqueluche do Brasil em 2015 (108). Esta proporção foi multiplicada pela proporção de casos que realizaram exames específicos para coqueluche. Considerou-se que proporção de casos confirmados laboratorialmente nos demais estados seria igual à proporção do ESP, tendo como fonte o banco SINAN-SP. Então, o produto das duas proporções foi multiplicado pelo preço da cultura (R\$10,00), chegando-se à parcela do custo da investigação laboratorial dos casos referentes ao Brasil menos o ESP, MG e PR (Figura 2).

A soma da parcela do custo de investigação laboratorial referente ao ESP, MG e PR com a parcela referente aos demais estados do Brasil resultou no valor médio para o custo de investigação laboratorial para diagnóstico específico por caso (Figura 2).

Figura 2 – Metodologia do cálculo do custo médio da investigação laboratorial do caso de coqueluche.

3.4.15.4. Custo da investigação epidemiológica de comunicantes

Um caso de coqueluche desencadeia uma investigação epidemiológica, que consiste na procura de caso fonte ou casos secundários entre os contatos domiciliares (manual do ministério da saúde de 2014). O custo da investigação epidemiológica foi calculado considerando-se os seguintes passos: 1) visita domiciliar para busca de sintomáticos respiratórios entre os comunicantes; 2) coleta de *swab* de nasofaringe para exame diagnóstico de coqueluche dos comunicantes sintomáticos e 3) tratamento dos comunicantes sintomáticos (Figura 3).

Foi considerado para o custo da visita de investigação epidemiológica o preço de uma consulta de enfermagem na atenção básica, que é de R\$1,75 (118). Esse valor foi multiplicado à proporção de casos que desencadearam investigação epidemiológica, conforme dados do SINAN-SP de 2015.

Para a investigação laboratorial de contatos domiciliares, foi considerado o uso de PCR e cultura no ESP, MG e PR e apenas cultura nos demais estados do Brasil, além das proporções de casos confirmados que são do ESP, MG e PR e casos que são de outros estados extraídas da base nacional do SINAN (108). Da base de dados do SINAN-SP foram extraídos: 1) a proporção de casos confirmados que desencadeiam investigação epidemiológica de contatos domiciliares pelos serviços de vigilância epidemiológica; 2) proporção de casos que desencadearam a investigação e tiveram comunicantes sintomáticos (suspeitos); 3) número médio de coletas (comunicantes suspeitos) por investigação que teve coleta de comunicantes sintomáticos. Foi assumido que estes dados de São Paulo representariam a realidade de todo o país.

Durante a investigação de casos secundários no Brasil, além da coleta de exames laboratoriais específicos para a coqueluche, o comunicante sintomático recebe quimioprofilaxia para coqueluche (mesmo esquema de tratamento) (23). Com isso, ao custo do exame laboratorial foi somado o custo do tratamento da coqueluche em adultos (azitromicina, 1 dose de 250mg e 4 doses de 500mg) e lactentes (azitromicina dose de 10mg/kg/dia por 5 dias e peso de 8Kg) (23).

O custo médio total da investigação epidemiológica por caso de coqueluche resultou da soma do custo médio da visita de investigação epidemiológica, custo médio da investigação laboratorial e tratamento de comunicantes sintomáticos (Figura 3).

Figura 3 – Metodologia do cálculo do custo médio da investigação epidemiológica do caso de coqueluche.

3.4.16. Programa de vacinação: estratégia atual e estratégia proposta

Existem estratégias de combate à coqueluche utilizando vacinas consolidadas no Brasil. O calendário vacinal do PNI recomenda a vacinação com a vacina pentavalente para crianças no primeiro ano de vida (três doses, administradas aos 2, 4

e 6 meses), mais dois reforços, com a vacina DTP, aos 15 meses e entre 5-6 anos. A vacina DTPa está recomendada apenas para alguns casos contemplados em algumas situações especiais (manual dos CRIES). Ainda há a vacinação com dTpa de mulheres com idade gestacional ≥ 20 semanas, em todas as gestações e de profissionais de saúde a cada 10 anos Sartori (48, 103).

A vacinação de gestantes foi introduzida em novembro de 2014. Atingiu cobertura de 40,36% no Brasil e 61,05% no ESP, em 2015 (108). Essa estratégia de vacinação se mostrou custo efetiva no Brasil, em situações de alta incidência, como observado de 2011 a 2015 (103) (ANEXO A). Um estudo do tipo caso-controle promovido pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo mostrou que a vacinação de gestantes com dTpa apresentou efetividade de 75% na prevenção de coqueluche em lactentes¹.

A vacinação de adultos em geral com dTpa não está recomendada no Brasil. Está indicada, para adultos, a vacinação com dT a cada 10 anos. Esta foi considerada a estratégia atual no modelo. Os custos do programa de vacinação com dT não foram incluídos no modelo.

O caso base considerou programa de vacinação universal de adultos aos 20 anos com uma dose da vacina dTpa, substituindo uma dose de reforço de dT.

Segundo informações da Divisão de Imunizações do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (DVIImuni/CVE), a cobertura vacinal acumulada de dT em adultos é próxima de 30%. Assim sendo, foi assumida

¹ Fernandes EG, Sato APS, Vaz-de-Lima LRA, Brito CA, Luna EJA, Souza EM, et al. Avaliação da vacina acelular de pertussis na gestação: estudo caso-controle em lactentes. (Apresentado ao X Congresso Brasileiro de Epidemiologia; 2017; Florianópolis, SC).

cobertura vacinal de 30%, com mínimo de 15% e máximo de 60% para a análise de sensibilidade. Considerou-se a efetividade da vacina igual a 75%.

Foi considerado o preço da dose da vacina dTpa em 2015, de R\$21,72, fornecido pela DVImuni/CVE e taxa de desperdício de 5%, considerando que a vacina é disponibilizada em frascos com dose única. O valor assumido dos custos administrativos do programa de vacinação foi de R\$4,64 por pessoa vacinada, conforme valor convertido e corrigido adotado no estudo de avaliação da vacinação de gestantes (ANEXO A) (103, 105, 119).

Custos de eventos adversos após vacinação com dTpa não foram considerados, uma vez que eles são raros e leves, e os custos associados podem ser considerados insignificantes (63-67). A Tabela 2 apresenta os valores assumidos para os parâmetros referentes à vacinação.

Tabela 2 – Cobertura vacinal, efetividade, custo da dose, taxa de desperdício e custo de administração assumidos referentes à vacinação com dTpa em adultos.

Variáveis	Caso-base	Análise de Sensibilidade
Cobertura vacinal ¹ - %	30	15 a 60
Efetividade ² - %	75	
Custo da dose de dTpa ¹ – R\$	21,72	-
Taxa de desperdício (%)	5	-
Custo de administração de uma dose ³ – R\$	4,64	-

FONTE: ¹DVImuni/CVE; ²Fernandes et al (Id., ibid, p.72); e ³Sartori et al (103).

3.4.17. Estimativa de anos de vida ganhos (AVG)

Para a estimativa de Anos de Vida Ganho (AVG), foi considerada a expectativa de vida ao nascer, no Brasil em 2015, de 75,5 anos (120).

3.4.18. Apresentação dos resultados

O custo-efetividade das estratégias de vacinação será sumarizado com uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada com a seguinte fórmula:

$$RCEI = \frac{C_{dTpa} - C_{ref}}{E_{dTpa} - E_{ref}}$$

Onde, C_{dTpa} é o custo da estratégia alternativa avaliada, com a inclusão da vacina dTpa, C_{ref} é o custo da estratégia de vacinação atual, E_{dTpa} é a efetividade da vacinação com dTpa e E_{ref} é a efetividade da estratégia atual. Nesse estudo, efetividade é definida como casos e óbitos por coqueluche evitados e anos de vida ganhos. A RCEI representa o custo incremental requerido para se obter uma unidade adicional de benefício se a estratégia vacinação com dTpa for utilizada.

3.4.19. Análise de sensibilidade

Para avaliar a robustez dos resultados foram conduzidas análises de sensibilidade univariadas em parâmetros que apresentaram maiores incerteza. Os parâmetros foram variados em intervalos plausíveis e as razões de custo-efetividade incrementais (RCEIs) foram recalculadas. Também foram realizadas análises de sensibilidade multivariadas, do tipo melhor cenário (enviesando os parâmetros a favor da incorporação da dTpa) e pior cenário (enviesando os parâmetros contra a incorporação da dTpa).

Para o caso-base, foi considerada a incidência da coqueluche em menores de um ano, estimada com base nos casos notificados ao SINAN-SP em 2015. Para a análise de sensibilidade foram consideradas a maior e a menor incidência entre menores de um ano registradas entre 2001 e 2014. A proporção de infectados por *B. pertussis* que manifestou sintomas variou na análise de sensibilidade conforme os extremos apresentados na revisão de Cherry et al. (2014) (24): 4,5 e 20,0%. Foi considerada taxa de hospitalização máxima de 100% para as crianças menores de um ano de idade na análise de sensibilidade.

Para variação do custo da assistência hospitalar entre os casos de coqueluche em adultos com 20 a <40 anos de idade, foram considerados os percentis 10% e 90% dos custos das hospitalizações retirados do SIH/SUS. O mesmo critério foi usado por Sartori et al (2016) na variação do custo de hospitalização dos <1 ano de idade (103).

A análise de sensibilidade para a investigação laboratorial considerou variação máxima em que todos os casos seriam investigados com pesquisa de *B.*

pertussis com PCR e cultura. Isso resultaria em um custo de R\$110,00 (R\$100,00 do PCR e R\$10,00 para cultura) por caso confirmado.

Para a variação máxima da análise de sensibilidade do parâmetro custo da investigação epidemiológica de comunicantes foram considerados que todos os casos confirmados de coqueluche desencadearam investigação de epidemiológica e a investigação laboratorial de todos os comunicantes com sintomas respiratórios foi com PCR e cultura. O custo de R\$1,75 por visita domiciliar, baseado no preço da consulta de enfermagem na atenção básica, foi aplicado a todos os casos.

Na análise de sensibilidade, foram assumidos os extremos de cobertura vacinal de 20 e 80%.

Diante das evidências de que a vacinação com vacinas acelulares não resulta em resposta Th17 e não impede a transmissão, a ausência de proteção indireta sobre os lactentes (proteção de rebanho) foi considerada na análise de sensibilidade.

3.5. Aspectos éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, parecer número 1.073.607.

4. RESULTADOS

4.1. Revisão sistemática

4.1.1. Estratégia de busca

Foram identificados 1.318 artigos na busca inicial. Após a remoção dos artigos duplicados e leitura dos títulos e resumos, 33 estudos foram considerados potencialmente relevantes e os seus textos completos foram levantados. Após a leitura completa dos trabalhos, 28 estudos se enquadraram nos critérios de seleção e foram incluídos na revisão (Figura 4).

Figura 4 – Fluxograma de seleção de estudos para a revisão sistemática

4.1.2. Características metodológicas dos estudos

O Quadro 1 apresenta as características metodológicas das avaliações econômicas das estratégias de vacinação de adolescentes e adultos com dTpa. A maioria dos estudos considerou cenários de países desenvolvidos: 13 nos Estados Unidos (121-133), quatro na Holanda (134-137), três no Canadá (138-140), dois na Inglaterra (141, 142), um na Austrália (143), um na Alemanha (144), um na Itália (145), um no Japão (146) e um na Espanha (147). Apenas um estudo avaliou um cenário de país em desenvolvimento (Brasil) (103).

Os estudos avaliaram oito estratégias diferentes envolvendo a vacina dTpa: 1) vacinação de adolescentes (121-123, 126, 132, 135, 136, 138, 139, 141, 146); 2) vacinação de adultos (121, 123, 125, 126, 129, 130, 132, 133, 136, 144, 146); 3) vacinação de profissionais de saúde e o controle de surtos hospitalares (121, 124, 140); 4) *cocooning* (123, 126, 127, 133, 134, 137, 143, 145-147); 5) vacinação de gestantes (103, 127, 133, 134, 137, 142, 147); 6) vacinação da mãe no pós-parto (127, 128, 133); 7) vacinação de adultos e adolescentes no tratamento de feridas (131); e 8) adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica (121).

A vacinação de adolescentes e adultos, como dose de reforço nessas faixas etárias, foram as estratégias mais frequentemente avaliadas: 11/28 cada (121-123, 125, 126, 129, 130, 132, 133, 135, 136, 138, 139, 141, 144, 146). As estratégias de vacinação de reforço foram: 1) uma dose de 20 a 64 anos (8/11) (121, 123, 125, 126, 132, 133, 136, 144); 2) dose de reforço a cada 10 anos (6/11) (123, 125, 126, 136, 144, 146); e 3) vacinação de idosos com 65 anos ou mais (2/11) (129, 130).

Seis estudos que avaliaram a vacinação de reforço de adolescentes foram publicados entre 2002 e 2005, sendo a estratégia mais avaliada nos primeiros anos das publicações (121-123, 138, 139, 141).

As avaliações econômicas de estratégias com dTpa considerou diferentes definições de *cocooning*: 1) vacinar pai e mãe imediatamente após o parto (137, 143, 146, 147); 2) vacinar o pai durante a gestação e a mãe imediatamente após o parto (134); 3) vacinar a mãe e outro cuidador adulto após o parto (123); vacinar a mãe imediatamente após o parto e todos os outros contatos durante a gravidez (127); ou vacinar mãe, pai e todos os outros contatos durante a gravidez ou imediatamente após o parto (145).

O primeiro estudo que avaliou a estratégia de vacinação de gestantes foi publicado em 2010 (134). Esta estratégia e o *cocooning* foram as estratégias mais avaliadas desde então (sete estudos para cada estratégia) (103, 127, 133, 134, 137, 142, 145-147), seguido pela vacinação de adulto (6) (129, 130, 132, 133, 136, 146), adolescentes (4) (132, 135, 136, 146), vacinação de mulheres no pós-parto (3) (127, 128, 133), profissionais de saúde (1) (140) e tratamento de feridas (1) (131).

Dez estudos usaram modelo dinâmico, que forma mais frequentemente usados para avaliar a vacinação de adolescentes (6) (126, 135, 136, 138, 139, 141), seguido pela vacinação de adultos (4) (126, 130, 133, 136), *cocooning* (2) (126, 133) e vacinação de profissionais de saúde (1) (124). Treze estudos usaram modelos estáticos: sete usaram Markov (123, 125, 127, 140, 143, 144, 146) e seis usaram árvore de decisão (103, 128, 129, 132, 134, 147). A maioria desses estudos avaliaram *cocooning* (123, 127, 134, 143, 146, 147) ou vacinação de adultos (6 estudos para

cada estratégia) (123, 125, 129, 132, 144, 146), seguido pela vacinação de gestantes (4) (103, 127, 134, 147), vacinação de adolescentes (3) (123, 132, 146), vacinação de mulheres no pós-parto (2) (127, 128) e vacinação de profissionais de saúde (1) (140). Três estudos não deixaram evidente qual tipo de modelo usaram (121, 137, 145), um usou simulação de coorte (122) e um usou modelo econômico de decisão analítica (131).

Quadro 1 – Características metodológicas das avaliações econômicas de vacinação com dTpa.

Estudo/País	Ano	População alvo	Estratégias de vacinação comparadas	Tipo do estudo	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Unidade monetária/ano	Desfechos em saúde	Taxa de desconto
Edmunds et al./ Inglaterra e País de Gales (141)	2002	Crianças pré-escolares e adolescentes	(0) não-vacinação; (1) Vacinação aos 4 anos de idade; (2) Vacinação de adolescentes	ACE	Sistema de saúde e sociedade	Dinâmico	Tempo de uma vida	UK£, 1999/2000	Anos de vida ganho	C e B – 3%
Scuffham e McIntyre/ Australia (143)	2004	Ambos os pais ao nascimento do filho	(0) vacinação infantil; (1) vacinação ao nascimento; (2) revacinação a 1 mês; (3) <i>Cocooning</i>	ACE	Sistema de saúde	Markov	6 meses	AUS\$, 2000	DALY	B – 3%
Purdy et al./ EUA (121)	2004	Adolescentes, adultos (diferentes idades) e profissionais de saúde	(0) não-vacinação; (1) Vacinação de adolescentes; (2) Adultos com idade >20 anos; (3) Adultos com idade >50 anos; (4) Adultos com idade ≥18 anos com doença pulmonar obstrutiva crônica; (5) Adultos com idade ≥15 que cuidam de lactentes com idade <1 ano de idade; (6) Vacinação de profissionais de saúde; (7) reforço a cada 10 anos	ACB	Sociedade	NR	10 anos	US\$, 2002	Casos evitados	C e B - 3%
Iskedjian et al./ Canada (Ontario) (138)	2004	Adolescentes (12 anos de idade)	(0) Não vacinação; (1) Vacinação de adolescentes	ACE	Sistema de saúde e Ministério da saúde	Dinâmico	10 anos	CAD\$, 2003	Casos evitados	C - 3%
Caro et al./ EUA (122)	2005	Adolescentes (11–18 anos)	(0) Não-vacinação; (1) Vacinação de adolescentes	ACE	Sistema de saúde e sociedade	NR (Simulação de coorte)	Tempo de uma vida	US\$, 2002	LYG	B – 3%
Iskedjian et al./ Canadá (Quebec) (139)	2005	Adolescentes (14 anos de idade)	(0) não vacinação; (1) Vacinação de adolescentes	ACE	Sistema de saúde e sociedade	Dinâmico	10 anos	CAD\$, 2003	Casos evitados	C - 3%

Quadro 1 – Continuação.

Estudo/País	Ano	População alvo	Estratégias de vacinação comparadas	Tipo do estudo	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Unidade monetária/ano	Desfechos em saúde	Taxa de desconto
Lee et al./ EUA (123)	2005	Adolescentes (11 anos de idade); adultos (20 anos de idade); mães imediatamente após o nascimento e todos os outros contatos próximos antes do nascimento (<i>cocooning</i>)	(0) não vacinação; (1) vacinação de adolescents; (2) vacinação de adultos, 1 dose; (3) vacinação de adultos com reforço a cada 10 anos; (4) Adolescentes + adultos + reforço a cada 10 anos; (5) <i>Cocooning</i>	ACE	Sistema de saúde e sociedade	Markov	Tempo de uma vida	US\$, 2004	Casos evitados e QALY	C e B - 3%
Calugar et al./ EUA (124)	2006	Profissionais de saúde	(0) Não vacinação; (1) Profissionais de saúde	ACB	Serviço da saúde	Dinâmico	10 anos	US\$, 2004	Casos evitados	C e B - 3%
Lee et al./ EUA (125)	2007	Adultos	(0) Não vacinação; (1) Vacinação de adultos; (2) Reforço a cada 10 anos	ACE	Sociedade	Markov	Tempo de uma vida	US\$, 2005	Casos evitados e QALY	C e B - 3%
Lee et al./ Alemanha (144)	2008	Adultos	(0) Não vacinação; (1) Vacinação de adultos, 1 dose; (2) reforço a cada 10 anos	ACE	Sistema de saúde e sociedade	Markov	Tempo de uma vida	€, 2006	Casos evitados e QALY	C e B - 3%
Coudeville et al./ EUA 2009 (126)	2009	Adolescentes, adultos e ambos os pais após o nascimento (<i>cocooning</i>)	(0) Não vacinação; (1) Vacinação de adolescents; (2) Vacinação de adolescents + <i>cocooning</i> ; (3) Adolescentes + adultos + <i>cocooning</i> ; (4) Adolescentes + adultos + reforço a cada 10 anos	ACE	Sociedade	Dinâmico	100 anos	US\$, 2006	LYG	C e B - 3%
Westra et al./ Holanda (134)	2010	Pais antes e mãe após o parto (<i>cocooning</i>), gestantes e neonatos	(0) Não vacinação; (1) Vacinação ao nascimento; (2) <i>Cocooning</i> ; (3) Gestantes (4) combinação de (2)+(3)	ACE	Sistema de saúde e sociedade	Árvore de decisão	8 anos	€ e S\$, 2008 (1 € = 1.4 US\$)	QALY	C - 4%, B - 1.5%
de Vries et al./ Holanda (135)	2010	Adolescentes (12 anos de idade)	(0) Não vacinação (1) Vacinação de adolescentes	ACE	Sociedade	Dinâmico	25 anos	€, 2008	QALY	C - 4%, B - 1.5%

Quadro 1 – Continuação.

Estudo/País	Ano	População alvo	Estratégias de vacinação comparadas	Tipo do estudo	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Unidade monetária/ano	Desfechos em saúde	Taxa de desconto
Greer e Fisman/ Canadá (140)	2011	Profissionais de saúde	(0) Não vacinação; (1) Profissionais de saúde	ACE	Sociedade	Markov	10 anos	US\$, 2008	QALY	B - 3%
Rozenbaum et al./ Holanda (136)	2012	Adolescentes e adultos	(0) Não vacinação; (1) um único reforço para adolescentes ou adultos; (2) um reforço para adolescente e um reforço para adultos; (3) reforço a cada 10 anos	ACE	Sociedade	Dinâmico	25 anos	€, 2011	QALY	C – 1.5%, B - 4%
Itatani et al./ Japão (146)	2013	Adolescentes, adultos a ambos os pais após o nascimento (<i>cocooning</i>)	(0) Não vacinação; (1) Vacinação de adolescentes; (2) Adolescentes + reforço a cada 10 anos; (3) Adolescentes + <i>cocooning</i>	ACE	Sociedade	Markov	40 anos	Yen	QALY	C e B - 3%
Meregaglia et al./ Italia (145)	2013	Ambos os pais e outros contatos próximos durante a gestação ou imediatamente após o parto (<i>cocooning</i>)	(0) Não vacinação; (1) <i>Cocooning</i>	ACE ACB	Sistema de saúde	NA	1 ano	€, 2011	Casos evitados	NC
Ding et al./ Estados Unidos/ (128)	2013	Mães após o parto	(0) Não vacinação; (1) Vacinação materna no pós-parto	ACB	Sistema de saúde e sociedade	Árvore de decisão	10 anos	US\$, 2012	Casos e óbitos evitados	C – 3%
Terranella et al./ Estados Unidos (127)	2013	Mães imediatamente após o parto, todos os contatos próximos vacinados antes do parto (<i>cocooning</i>) e vacinação de gestantes	(0) Não vacinação; (1) Vacinação de gestantes; (2) Vacinação materna no pós-parto; (3) <i>Cocooning</i>	ACE	Sociedade	Markov	1 ano	US\$, 2011	Casos evitados, QALY e LYG	C e B – 3%

Quadro 1 – Continuação.

Estudo/País	Ano	População alvo	Estratégias de vacinação comparadas	Tipo do estudo	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Unidade monetária/ano	Desfechos em saúde	Taxa de desconto
Lugnér et al./ Holanda (137)	2013	Ambos os pais após o nascimento (<i>cocooning</i>), vacinação de gestantes e vacinação neonatal	(0) Não vacinação; (1) Vacinação neonatal; (2) <i>cocooning</i> ; (3) Vacinação de gestantes.	ACE	Sociedade	NA	10 anos	€, 2009	QALY	C – 4%, B – 1.5%
McGarry et al./ EUA (129)	2013	Adultos com idade ≥65 anos	(0) Não vacinação; (1) Vacinação de adultos	ACE	Sistema de Saúde e sociedade	Árvore de decisão	35 anos	US\$, 2010	Casos evitados e QALY	C e B – 3%
McGarry et al./ EUA (130)	2014	Adultos com idade ≥65 anos	(0) Não vacinação; (1) Vacinação de adultos	ACE	Sistema de Saúde e sociedade	Dinâmico	Tempo de uma vida	US\$, 2010	QALY	B – 3%
Talbird et al./ EUA (131)	2015	Adolescentes e adultos	(0) Indivíduos com ferimentos vacinados com dT ou (1) com dTpa	ACE	Sistema de saúde	Modelo econômico de decisão analítica	3 anos	US\$, 2012	Casos evitados	NC
Fernández-Canoa et al./ Espanha (147)	2015	Ambos os pais após o nascimento (<i>cocooning</i>) e gestantes	(0) Não vacinação; (1) <i>Cocooning</i> ; (2) Vacinação de gestantes	ACB	Sistema de saúde	Árvore de decisão	1 ano	€, 2012	Hospitalizações e casos evitados	NC
Kamiya et al./ EUA (132)	2016	Adolescentes e adultos	(0) Não vacinação; (1) Vacinação de adolescentes; (2) Vacinação de adultos	ACB	Sociedade	Árvore de decisão	20 anos	US\$, 2010	Casos evitados e QALY	C e B – 3%
Atkins et al./ EUA (133)	2016	Adultos, ambos os pais (<i>cocooning</i>) e vacinação de gestantes	(0) Não vacinação; (1) Vacinação de adultos; (2) Vacinação de gestantes e (3) Mãe no pós parto; (4) Ambos os pais antes do parto e (5) no pós-parto	ACE	Sistema de saúde	Dinâmico	20 anos	US\$, 2013	QALY	C e B – 3%

Quadro 1 – Continuação.

Estudo/País	Ano	População alvo	Estratégias de vacinação comparadas	Tipo do estudo	Perspectiva	Modelo	Horizonte temporal	Unidade monetária/ano	Desfechos em saúde	Taxa de desconto
Sartori et al./ Brasil (103)	2016	Gestantes	(0) Não vacinação; (2) Vacinação de gestantes	ACE	Sistema de saúde e sociedade	Árvore de decisão	1 ano	US\$, 2011	Casos e óbitos evitados e LYG	NC
van Hoek et al./ Inglaterra (142)	2016	Gestantes	(1) Não vacinação; (2) Gestantes	ACE	Sistema de saúde	Dinâmico	5, 10, 30 e 200 anos	UK£ (ano de referência não apresentado)	QALY	C - 1.5%, B - 3.5%

C: Custos; B: Benefícios; ACE: análise de custo efetividade; ACB: análise de custo-benefício; LYG: anos de vida ganhos (*life year gained*); QALY: anos de vida ajustados pela qualidade; NA: não apresentado; DALY: anos de vida ajustados por incapacidade (*disability adjusted life years*); NC: Não considerado.

4.1.3. Parâmetros da vacinação

Os parâmetros relacionados à vacinação estão apresentados no Quadro 2.

Dez estudos que avaliaram a vacinação de adolescentes e adultos consideraram a cobertura vacinal superior a 50%, seis deles consideraram superior a 80%. A cobertura variou de 20 a 96% para o *cocooning* e 57 a 96% para mulheres grávidas.

Dez estudos indicaram claramente que incorporaram a proteção do rebanho no modelo. Entre eles, seis avaliaram a vacinação de adolescentes (122, 123, 126, 135, 136, 141) e sete a vacinação de adultos (123, 125, 126, 130, 133, 136, 144). Sete estudos que avaliaram as estratégias de vacinação de adolescentes e adultos não consideraram a proteção de rebanho (121, 129, 132, 138, 139, 146). Atkins et al. (2016) (133) avaliaram apenas estratégias que resultam na proteção indireta de lactentes (*cocooning*, vacinação de gestantes e vacinação de mulheres no pós-parto), mas o número de adultos vacinados é insuficiente para resultar na proteção de rebanho. O modelo usado considerou proteção de rebanho, mas a RCEI manteve-se relativamente inalterada conforme a cobertura vacinal variou na análise de sensibilidade. Isto sugere o impacto mínimo da proteção de rebanho nesses tipos de estratégias.

Três estudos usaram o modelo de Markov para avaliar a vacinação de adolescentes e de adultos e consideraram a proteção de rebanho (123, 125, 144). Estimativas da literatura foram usadas, uma vez que esse tipo de modelo não incorpora a dinâmica da transmissão, o que é necessário para estimar o impacto do efeito rebanho na incidência da doença. Os estudos assumiram que a proteção de

rebanho afetariam apenas adolescentes e adultos não vacinados e lactentes, com uma redução na incidência da coqueluche proporcional à cobertura vacinal.

Estudos que avaliaram a vacinação de gestantes assumiram parâmetros variados relacionados à eficácia do anticorpo materno na proteção do lactente e a duração da proteção dos anticorpos maternos no lactente (Quadro 2) (127, 134, 137, 147). Fernández-Canoa *et al.* (147) considerou efetividade da dTpa de 85% na vacinação de gestantes e 60% na proteção dos lactentes, assumindo perda na passagem transplacentária dos anticorpos. A duração da proteção do anticorpo materno foi de 2 meses (127, 147), três meses (142), quatro meses (134) e seis meses (103). Apenas um estudo considerou a interferência dos anticorpos maternos na resposta à vacinação ativa de coqueluche na criança (127). Assumiu-se uma redução de 10% na resposta da criança à segunda e à terceira dose da vacinação da rotina (127).

Quinze estudos incluíram eventos adversos pós-vacinação no modelo (Quadro 2) (121-126, 128-133, 140, 146). Apenas três estudos consideraram a taxa de desperdício no modelo, assumindo 15% (141), 10% (122) e 5% (103).

Quadro 2 – Características das vacinas e dos programas de vacinação usadas nas avaliações econômicas de vacinação com dTpa.

Estudo	Cobertura vacinal	Eficácia/efetividade	Eventos adversos pós-vacinação	Duração da proteção / Queda da imunidade	Proteção de rebanho
Edmunds et al. (141)	84%	95%	NC	5 anos	Sim
Scuffham e McIntyre (143)	95% (adultos)	Adultos 75%	NC	NC	Não
Purdy et al. (121)	40% (adolescentes e adultos)	88%	1%	10 anos	Não
Iskedjian et al. (138)	95%	85%	NC	NC	Não
Caro et al. (122)	80%	85%	2%	10 anos	Sim
Iskedjian et al. (139)	85%	85%	NC	NC	Não
Lee et al. (123)	Por idade: 10 anos 76%; 20 anos 36%; 30 anos 34%; 40 anos 29%; 50 anos 21%; 60 anos 14%; 70 anos 5%; pós-parto 66%	100%	Reação local 2%; Reação sistêmica 1%; Anafilaxia 0.0001%	15 anos	Sim
Calugar et al. (124)	66%	71.4%	Anafilaxia 0.0001%	10 anos	Não
Lee et al. (125)	20-49 anos de idade: 66%; 50-64 anos de idade: 57%	87%	Reação local: 2%; Reação sistêmica: 1%; Anafilaxia: 0,0001%	15 anos	Não
Lee et al. (144)	Por idade: 20 anos 82%; 30 anos 58%; 40 anos 40%; 50 anos 75%; 60 anos 62%	87%	Reação local 2%. Reação sistêmica 1%. Anafilática 0,0001%	15 anos	Não
Coudeville et al. (126)	Adolescentes 75%; adultos 40%; <i>cocooning</i> 65%	92%	2% sobre o custo da vacina	12 anos	Sim
Westra et al. (134)	96%	89%	NC	4 meses (anticorpos maternos no lactente)	Não
de Vries et al. (135)	96%	89%	NC	Dois cenários: 8 e 15 anos	Sim
Greer e Fisman (140)	25 a 95%	100%	Anafilaxia 0.00001%	NC	Não

Quadro 2 – Continuação.

Estudo	Cobertura vacinal	Eficácia/efetividade	Eventos adversos pós-vacinação	Duração da proteção / Queda da imunidade	Proteção de rebanho
Rozenbaum et al. (136)	70%	89%	NC	10 anos	Sim
Itatani et al. (146)	11–12 anos de idade 70%; >12 anos 20%	85%	Grave (anafilaxia) 0.0001%; moderado 2%	10 anos	Não
Meregaglia et al. (145)	NA	89%	NC	NC	Não
Ding et al. (128)	25 a 60%	80%	Reação local 2%; reação sistêmica 1%; anafilaxia 0.0001%	10 anos	Não
Terranella et al. (127)	72%	Vacinação de adultos: 85%; eficácia da vacinação maternal sobre lactentes 60%	NC	2 meses (anticorpos maternos no lactente)	Não
Lugnér et al. (137)	75%	89%	NC	5 anos	Não
McGarry et al. (129)	10%	89%	Incluído no custo da vacina	8 anos	Não
McGarry et al. (130)	10% (65 anos de idade)	89%	Incluído no custo da vacina	8 anos	Sim
Talbird et al. (131)	NA	89%	Reação local 2%; reação local 1%, anafilaxia 0.0001%.	8 anos	Não
Fernández-Canoa et al. (147)	50%, 80% e 100%	Vacinação de adultos 85%; eficácia da vacinação maternal sobre lactentes 60%	NC	2 meses (anticorpos maternos no lactente)	Não
Kamiya et al. (132)	Por idade: 11 anos 78%; 16 anos 50%; 21 anos 64%	74%	Reação alérgica 0.003%; anafilaxia 0.00006%	15% de queda ao ano	Não
Atkins et al (133)	75%	Vacinação de adultos: 100%; eficácia da vacinação maternal sobre lactentes 89%	US\$0.93 sobre o custo da vacina	2.7 anos	Não

Quadro 2 – Continuação.

Estudo	Cobertura vacinal	Eficácia/efetividade	Eventos adversos pós-vacinação	Duração da proteção / Queda da imunidade	Proteção de rebanho
Sartori et al. (103)	57%	78%	NC	6 meses (anticorpos maternos no lactente); 4 meses na AS	Não
van Hoek et al. (142)	60%	Lactentes 91%; mãe 89%	NC	3 meses (anticorpos maternos no lactente); 5 anos em adultos	Não

NC – Não considerado; NA – não apresentado; AS – Análise de sensibilidade

4.1.4. Estimativas epidemiológicas

O Quadro 3 mostra as estimativas de incidência usadas nos estudos. A incidência da coqueluche entre adolescentes ou adultos foi considerada em 21 dos 28 estudos (121-123, 125, 126, 128-139, 141, 142, 144, 146) e 19 deles usou alguma estratégia para corrigir a subnotificação da doença nessas faixas etárias (121, 122, 125, 126, 128-139, 141, 142, 144, 146).

Onze estudos usaram a incidência derivada de dados oficiais de vigilância epidemiológica e multiplicaram por fatores de correção, que variou de 2,5 a 660 (122, 131, 132, 134-139, 141); quatro estudos consideraram uma variação de incidências para adultos e adolescentes (125, 129, 144, 146); e quatro estudos derivaram a incidência de estudos locais (126, 128, 130, 133). A estimativa da incidência entre os adolescentes e os adultos e dos fatores de correção usados foram baseados em inquéritos sorológicos (8) (125, 132, 134-139), estudos clínicos (6) (121, 125, 126, 128, 132, 133), suposições de autores (2) (132, 141), estudos de captura e recaptura (1) (122), dados de vigilância intensificada (1) (132), revisão sistemática de dados epidemiológicos (1) (131) e dados de estudos de avaliação econômica de dTpa prévios (3) (129, 144, 146). Van Hoek *et al.* (2016) (142) aplicou a incidência da coqueluche entre os lactentes em mulheres em idade fértil (142).

Lee *et al.* (2005) (123) estimaram a incidência da doença entre adolescentes e adultos nos Estados Unidos baseados nos dados de incidência do estado de Massachusetts em 2003. Massachusetts era o único estado dos Estados Unidos que tinham a sorologia disponível como técnica diagnóstica para coqueluche. Por isso,

diagnosticava-se e notificava-se mais casos de coqueluche no estado de Massachusetts que os demais estados (123).

Dois estudos corrigiram os dados de notificação de lactentes, levando em consideração a existência de subnotificação nessa faixa etária. Usaram fatores de correção de 2 e 1,15 (121, 127).

A incidência de coqueluche variou de 22 a 435 por 100.000 entre lactentes, de 10 a 753 por 100.000 entre adolescentes e de 5,33 a 2.606 por 100.000 entre adultos.

O Quadro 4 mostra as proporções de pacientes hospitalizados e ambulatoriais, complicações e letalidade. Mesmo após a correção da subnotificação, a maioria dos estudos considerou que todos os casos de coqueluche entre adolescentes e adultos usariam serviços de saúde e resultariam em custos. Entre adolescentes e adultos, casos leves variou de 1% a 79,3%, enquanto casos graves variou de <1% a 66%. Caro et al. (122) e McGarry *et al.* (129) assumiram que 70% os casos subnotificados seriam mais leves que os casos típicos. Coudeville et al. (126) consideraram que 2% dos adultos infectados seriam assintomáticos, porém participariam da transmissão da doença. Três estudos (130, 135, 136) exploraram o impacto da inclusão de infecções assintomáticas na transmissão da doença no modelo dinâmico.

Quadro 3 – Incidência da coqueluche e correção da subnotificação usadas nas avaliações econômicas de vacinação com dTpa

Estudo	Taxa de incidência (por faixa etária)	Fonte do dado de incidência	Estratégias para correção da subnotificação	Fonte do fator de correção
Edmunds et al. (141)	Taxa de consultas: <3 meses: 38,58/100.000; 3 meses a 4 anos: 107,88/100.000; 5 a 14 anos: 49,27/100.000; 15 a 44 anos: 5,33/100.000; >45 anos: 2,21/100.000	<i>Royal College of General Practitioners Weekly Returns Service (RCGP); Hospital Episode Statistics (HES); Office of National Statistics (ONS)</i>	Usado fator de correção de 2,5	Valor assumido pelo autor
Scuffham e McIntyre (143)	5,171 Casos notificados / 100.000 lactentes por semana	<i>Health Outcomes Information Statistical Toolkit of the New South Wales Department Australian Childhood Immunization register</i>	NC	NC
Purdy et al. (121)	Adolescentes e adultos: 450/100.000 pessoas-ano; distribuição por idade: 10–19 anos: 41%; 20–29 anos: 7%; 30–39 anos: 17%; 40–49 anos: 28%	<i>Centers for Disease Control and Prevention; Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT) (ensaio clínico).</i>	0–9 anos de idade: fator de correção de 2	Valor assumido pelo autor
Iskedjian et al. (138)	12–17 anos de idade: 511/100.000; 18–21 anos de idade: 65/100.000	<i>Health Canada</i>	Adolescentes: fator de correção de 9	Vigilância intensificada com inquérito sorológico (148)
Caro et al. (122)	0,2–57/100.000 (taxas específicas por faixa etária)	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>	Usado fator de correção de 7.6	Estudo local usando métodos de captura-recaptura para analisar dados de morbidade de sistemas de vigilância independentes (149)
Iskedjian et al. (139)	14–17 anos de idade 511/100.000; 18–24 anos de idade 65/100.000	<i>Health Canada</i>	Usado fator de correção de 9	Vigilância intensificada com inquérito sorológico (148)
Lee et al. (123)	Lactentes 58,5/100.000; adolescentes 155/100.000; Adultos 11/100.000	<i>Massachusetts Department of Public Health</i> (dados de vigilância de coqueluche)	NC	NC
Calugar et al. (124)	Proporção de infecções entre os profissionais de saúde: 6,75%	Dois estudos locais (10064216, 8527557)	NC	NC
Lee et al. (125)	A incidência em adultos variou entre 10 a 500/100.000; lactentes 58,5/100.000	Lactentes: dois estudos locais; adultos: <i>Massachusetts Department of Public Health</i> (dados oficiais)	Vigilância intensificada	Estudo de eficácia da dTpa (16221778); 3 estudos de prevalência da coqueluche entre pessoas com tosse (11294666, 8637142, 1554832).

Quadro 3 – Continuação.

Estudo	Taxa de incidência (por faixa etária)	Fonte do dado de incidência	Estratégias para correção da subnotificação	Fonte do fator de correção
Lee et al. (144)	Adultos 165/100.000; Adolescentes 95/100.000; lactentes 22/100.000.	Adultos: estudo local (150); adolescentes e lactentes: dados epidemiológicos oficiais	A incidência de adultos variou de 50 a 100/100.000 na AS	Estudos da Europa e dos Estados Unidos (75, 151-154)
Coudeville et al. (126)	Casos entre adultos requisitando assistência médica 90/100.000	<i>Acellular Pertussis Vaccine Trial</i> (APERT) e <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC)	Dados de crianças foram ajustados por estimativas de subnotificação (dados não mostrados)	Estudo de captura e recaptura (149)
Westra et al. (134)	<1 ano de idade: 129/100.000. Distribuição dos casos entre os <1 ano de idade: 0 mês: 7,0%; 1 mês: 21,4%; 2 meses: 18,1%; 3 meses: 11,2%; 4 meses: 5,3%; 5 meses: 2,7%; 6 meses: 7,8%; 7 meses: 4,2%; 8 meses: 8,0%; 9 meses: 5,5%; 10 meses: 5,0%; 11 meses: 3,8%. Incidência em adultos (25–34 anos de idade): 17,9/100.000	<i>Centre for Infectious Disease Control of the Dutch National Institute for Public Health and the Environment</i>	Adultos: fator de correção de 200; Lactentes: sem correção	Inquérito sorológico (104) e estudo com modelo dinâmico de transmissão
de Vries et al. (135)	Incidência específica por idade (dado não apresentado)	(RIVM - <i>Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu</i>)	Fator de correção por idade (até 660)	Inquérito sorológico (104)
Greer e Fisman (140)	NC	NC	NC	NC
Rozenbaum et al. (136)	< 1 ano: 200/100.000 5 anos: 100/100.000 ≥15 anos: 50/100.000	Dados de vigilância epidemiológica de 1996 a 2001	Fator de correção de 600	Inquérito sorológico (104)
Itatani et al. (146)	Taxa de incidência variou de 25 a 250/100,000 pessoas-ano	<i>Japan's Infectious Disease Surveillance Centre</i>	O modelo foi rodado considerando diferentes incidências	Estudos dos Estados Unidos (122, 123, 125), Alemanha (144) e Canadá (139)
Meregaglia et al. (145)	Lactentes: 54/100.000 hospitalizações/ano	Base de dados regionais sobre altas hospitalares	NC	NC

Quadro 3 – Continuação.

Estudo	Taxa de incidência (por faixa etária)	Fonte do dado de incidência	Estratégias para correção da subnotificação	Fonte do fator de correção
Ding et al. (128)	Mães - 450/100.000. Lactentes com idade <6 meses – 71,6/100.000	Mães: estudo local. Lactentes: Dados de vigilância - <i>California Department of Public Health and Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i>	NC	NC
Terranella et al. (127)	<1 ano: 62,6/100.000; Incidência por mês de idade (/100.000) <1: 12,4; 1: 18,9; 2: 15,3; 3: 8,9; 4: 5,7; 5: 3,2; 6: 2,4; 7: 1,6; 8: 1,5; 9: 1,4; 10: 1,1; 11: 1,4.	<i>National Notifiable Diseases Surveillance System (NNDSS)</i> , 2000 – 2007.	Aumento de 15%	Valor assumido pelo autor
Lugnér et al. (137)	<5 anos de idade: 130/100.000; Mulheres de 20 – 40 anos de idade: 2.606/100.000	<i>Statistics Netherlands</i>	Fator de correção de 100	Inquérito sorológico (104, 155)
McGarry et al. (129)	Diferentes taxas de incidência foram consideradas: 25, 50, 100, 150 e 200/100.000	<i>Centers for Disease Control and Prevention, California Department of Public Health Pertussis Report 2011, Washington State Department of Health (2012)</i>	Usadas diferentes incidências (diferentes cenários)	(125)
McGarry et al. (130)	Incidência por faixa etária (/100.000) <1 ano: 435,00; 1-6 anos: 61,8; 7-9 anos: 67,3; 10-18 anos: 49,0; 19-64 anos: 124,15; ≥65 anos: 86,08	Dados de vigilância do <i>California Department of Public Health; Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i> .	Para adultos ≥65 anos de idade, assumiu-se que os casos notificados representavam 1% dos casos totais	<i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i>
Talbird et al. (131)	10-19 anos: 151/100.000 a 753/100.000; 20-64 anos: 366/100.000 a 731/100.000; ≥65 anos: 176/100.000 a 352/100.000.	<i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i> .	Foram usados fatores de correção de 10 para adolescentes e 100 para adultos	(156)
Fernández-Canoa et al. (147)	Hospitalização por faixa etária: 0-2 meses – 119/100.000; 3-4 meses – 26/100.000; 5-6 meses – 5/100.000; 7-11 meses – 4/100.000; <1 ano – 153/100.000	Dados de hospitalização do governo espanhol (MBDS), de 2009 a 2011.	NC	NC
Kamiya et al. (132)	Incidência por faixa etária entre 11–30 anos (dados não apresentados)	<i>National Notifiable Diseases Surveillance System - NNDSS 2002–2011</i>	Fator de correção de 20–200 na análise de sensibilidade	Diversos estudos e (69, 75, 125, 151) e valores assumidos pelos autores

Quadro 3 – Continuação.

Estudo	Taxa de incidência (por faixa etária)	Fonte do dado de incidência	Estratégias para correção da subnotificação	Fonte do fator de correção
Atkins et al. (133)	O modelo foi calibrado com a incidência dos Estados Unidos de 2003 a 2012 (dados não apresentados)	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC)	Os autores combinaram dados de notificações, hospitalizações e vigilância ativa de casos não hospitalizados (dados não apresentados)	<i>CDC, Wisconsin Department of Health Services</i> e estudo local (149)
Sartori et al./ (103)	<1 ano de idade: 55,407/100.000	Sistema de Informação de Agravos de Notificação, SINAN	NC	NC
van Hoek et al./ (142)	<3 meses de idade: ~0,5 a ~45/100.000; Mães com idade 20 a 44 anos: 0 a ~40/100.000	Número de Hospitalizações de 2010 a 2012 no <i>National Health Service</i> (NHS)	NC	NC

NC – não considerado; AS – análise de sensibilidade.

Quadro 4 – Casos leves (ambulatoriais), hospitalizações, complicações e letalidade consideradas nas avaliações econômicas de vacinação com dTpa.

Estudo	Casos leves/ambulatoriais	Casos graves e hospitalização	Complicações	Letalidade
Edmunds <i>et al.</i> (141)	NA	Taxa de hospitalização: <3 meses: 89,58/100.000; 3 meses a 4 anos: 15,17/100.000; 5-14 anos: 2,11/100.000; 15-44 anos: 0,02/100,000; >45 anos: 0,02/100.000	NA	9 mortes por ano
Scuffham e McIntyre (143)	NA	Taxa de hospitalização por caso notificado: idade ≤9 semanas: 0,529; idade >10 semanas: 0,386	Probabilidade de complicações por caso hospitalizado: 0,17	Probabilidade de morte por complicações: 0,125; mortalidade geral por lactente com idade ≤4 semanas: 3,91/1.000; mortalidade geral por lactente com idade 5–52 semanas: 1,95/1.000
Purdy <i>et al.</i> (121)	NA	Taxa de hospitalização por idade: <1 ano 28%; 1-9 anos: 34%; 10–19 anos: 0,01%; 20–29 anos: 0,01%; 30–39 anos: 0,008%; 40–49 anos: 0,005%; ≥50 anos: 0,004%	<u>Taxa de pneumonia</u> por idade: <1 ano: 5,4%; 1-9 anos: 1,94%; 10-19 anos: 0,01%; 20-29 anos: 0,007%; 30-39 anos: 0,005%; 40-49 anos: 0,005%; ≥50 anos: 0,003% <u>Convulsões</u> por idade: <1 ano: 0,63%; 1-9 anos: 0,4%; 10-19 anos: 0,002%; 20-29 anos: 0,002%; 30-39 anos: 0,002%; 40-49 anos: 0,001%; ≥50 anos: 0,0003% <u>Encefalopatia</u> por idade: <1 ano: 0,1%; 1-9 anos: 0,01%; 10-19 anos: 0,0002%; 30-39 anos: 0,0002%; 40-49 anos: 0,0001%; ≥50 anos: 0,00006%	<1 ano de idade: 0,33%; 1-9 anos: 0,03%; 10-39 anos: -; 40-49 anos: 0,0001%; ≥50 anos: 0,000063%
Iskedjian <i>et al.</i> (138)	Taxa de tratamento ambulatorio: 89%; pronto-socorro: 11%	Taxa de hospitalização por idade: 12–17 anos: 1.07%; 18–21anos: 1,8%	Sinusite (por idade): 12–17 anos 11%; 18–21 anos 15%; Pneumonia (por idade): 12–17 anos 2%; 18–21 anos 5%	NA

Quadro 4 – Continuação.

Estudo	Casos leves/ambulatoriais	Casos graves e hospitalização	Complicações	Letalidade
Caro <i>et al.</i> (122)	NA	Taxa de hospitalização: lactentes 58.5%; criança 7%; adolescentes 2,1%; adultos 3,5%	Encefalite: lactentes 0,19%; criança 0,05%; adolescentes 0,05%; adultos 0,05%; Sequela por encefalite 33%	Lactentes 0,69%; criança 0,05%; adolescentes 0,00%; adultos 0,03%
Iskedjian <i>et al.</i> (139)	Taxa de tratamento ambulatorio: 89%; pronto-socorro: 11%	Taxa de hospitalização (por idade): 14–19 anos: 1,07%; 20–24 anos: 1,8%	Sinusite (por idade): 14-19 anos 11%; 20-24 anos 15%. Pneumonia (por idade): 14-19 anos: 2%; 20-24 anos: 5%	NA
Lee <i>et al.</i> (123)	NA	Tosse grave: adolescentes 58%; adultos 67%. Doença respiratória (lactentes hospitalizados): 58.5%	Pneumonia: adolescentes 1%, adultos 3%. Doença neurológica (lactentes): 2%	Lactentes: 0.7%
Calugar <i>et al.</i> (124)	Casos sintomáticos: 40%	NA	NA	NA
Lee <i>et al.</i> (125)	Adultos com sintomas de coqueluche: leve 38%; Moderado: 21%. Lactente com doença respiratória e cuidado ambulatorial: 38,8%	Lactente com doença respiratória hospitalizado: 58,5%; Adulto com doença grave: 40%	Pneumonia (adultos): 1%; Complicações neurológicas (lactentes): 2%	Lactentes: 0,7%
Lee <i>et al.</i> (144)	Adolescentes e adultos: Doença leve 1%; doença moderada 72%; doença grave 26%. Lactentes com cuidados ambulatorial 38,8%	Adolescentes e adultos: tosse grave 26%; Lactentes hospitalizados 59%	Adolescentes e adultos: pneumonia (1%). Lactentes com complicações 1,2%	Lactentes 0,7%
Coudeville <i>et al.</i> (126)	Doença leve: 25%; assintomático: 2%; Típico: 73%	NA	Taxa de sequelas entre os casos típicos (por faixa etária): <1 ano: 0,06%; 1-9 anos: 0,02%; 10-17 anos: 0,02%; ≥18 anos 0,02%.	Letalidade entre os casos típicos: <1 ano: 0,69%; 1–9 anos: 0,05%; 10–17 anos: 0%; ≥18 anos: 0,03%

Quadro 4 – Continuação.

Estudo	Casos leves/ambulatoriais	Casos graves e hospitalização	Complicações	Letalidade
Westra <i>et al.</i> (134)	NA	% de internações entre lactentes: 0 meses 8,7%; 1 meses 26,8%; 2 meses 22,7%; 3 meses 14,0%; 4 meses 6,7%; 5 meses 3,4%; 6 meses 4,0%; 7 meses 2,2%; 8 meses 4,1%; 9 meses 2,8%; 10 meses 2,8%; 11 meses 1,9%; adultos (25–34 anos) 0,22%.	NA	Letalidade considerou 5 mortes em 8 anos
de Vries <i>et al.</i> (135)	NA	Hospitalização por faixa etária (NA). Terapia intensiva 5,93% para <1 ano de idade e 1,82% para 1 ano de idade	NA	NA
Greer e Fisman (140)	Adultos sintomáticos: 40%	NA	Encefalopatia (neonatal) 2%	Letalidade (neonatal): 0,7%
Rozenbaum <i>et al.</i> (136)	NA	NA	NA	NA
Itatani <i>et al.</i> (146)	Doença moderada 38%	Doença grave 60%	Pneumonia 2%	Letalidade entre lactentes 0,8%
Meregaglia <i>et al.</i> (145)	NA	Todos os casos são hospitalizados	NA	NA
Ding <i>et al.</i> (128)	Coqueluche nas mães: caso leve 27%. Lactentes ambulatoriais 34,3%	Coqueluche nas mães: tosse grave 67%; hospitalização 3%. Hospitalização entre lactentes 63%	Coqueluche materna: pneumonia 3%. Lactentes, complicações neurológicas 2%; sequela permanente por encefalite 0,001%	Letalidade entre lactentes 0,7%
Terranella <i>et al.</i> (127)	NA	Taxa de hospitalização por doença respiratória por mês de idade: <1: 66%; 1: 61%; 2: 50%; 3: 37%; 4: 30%; 5: 23%; 6: 17%; 7: 18%; 8: 13%; 9: 13%; 10: 12%; 11: 11%	Hospitalização por doença neurológica: 1%	Letalidade por mês de idade (/1,0000): <1: 22,36; 1: 9,54; 2: 4,49; 3: 0,41; 4: 0,63; 5: 1,14; 6: 1,53
Lugnér <i>et al.</i> (137)	NA	NA	NA	0,2 óbitos/ano

Quadro 4 – Continuação.

Estudo	Casos leves/ambulatoriais	Casos graves e hospitalização	Complicações	Letalidade
McGarry <i>et al.</i> (129)	Moderado: 74%; leve: 14%. Não notificados que tiveram assistência médica: 70,7%	Casos graves: 12%	Sequela permanente por encefalopatia: 0,47%	Letalidade entre os casos graves: 0,86%
McGarry <i>et al.</i> (130)	Proporção de casos leves por faixa etária: <1 anos: 82,1%; 1-9 anos: 21,2%; 10-19 anos: 24,3%; 20-64 anos: 11,0%; ≥65 anos: 14,4%	Proporção de casos moderados por faixa etária: <1 ano 7,4%; 1-9 anos: 73,3%; 10-19 anos: 73,6%; 20-64 anos: 86,0%; ≥65 anos: 74,0%. Proporção de casos graves por faixa etária: <1 ano: 10,5%; 1-9 anos: 5,5%; 10-19 anos: 2,1%; 20-64 anos: 3,0%; ≥65 anos: 12,0%	Sequela permanente por encefalopatia por faixa etária: <1 ano: 0,32%; 1-9 anos: 0,71%; 10-19 anos: 2,38%; 20-64 anos: 1,43%; ≥65 anos: 1,43%	Letalidade entre os casos graves: <1 ano: 1,18%; 1-9 anos: 0,71%; 10-19 anos: 0,0%; 20-64 anos: 0,86%; ≥65 anos: 0,86%
Talbird <i>et al.</i> (131)	10-19 anos de idade: leve 24,3%; moderado 73,6%. 20-64 anos de idade: Leve 11,0%, moderado 86,0%. ≥65 anos de idade: leve 14,0%; moderado 74,0%	Doença grave (por faixa etária): 10-19 anos 2,1%; 20-64 anos 3,0%; ≥65 anos 12,0%	NA	Letalidade entre os casos graves (por faixa etária): 20-64 anos 0,86%; ≥65 anos 0,86%
Fernández-Canoa <i>et al.</i> (147)	NA	Hospitalização entre lactentes: 153/100.000	NA	0,84/100.000
Kamiya <i>et al.</i> (132)	Ambulatorial: 99,6%	Hospitalização: 0,4%	NA	Letalidade por faixa etária: 11-15 anos – 0,011%; 16-20 anos – 0,0043%; 21-30 anos – 0,0084%
Atkins <i>et al.</i> (133)	Lactentes ambulatoriais: 79,3%; Adultos (moderados) 31,0%	Lactentes hospitalizados 19,0%. Adultos: graves 66%, hospitalização 3%	Doença neurológica entre lactentes 1,2%	Letalidade entre lactentes 0,5%
Sartori <i>et al.</i> (103)		Hospitalização por faixa etária: <2 meses 93,95%; 2-<4 meses 87,80%; 4-<6 meses 76,06%; 6 meses -<1 ano 72,80%	NA	Letalidade por faixa etária: <2 meses 6,03%; 2-<4 meses 2,42%; 4-<6 meses 0,54%; 6 meses-<1 ano 1,82%

Quadro 4 – Continuação.

Estudo	Casos leves/ambulatoriais	Casos graves e hospitalização	Complicações	Letalidade
van Hoek et al./ (142)	Mães com doença confirmada 8,8%; doença não confirmada 20%; passagem em hospital (sem pernoite): 8,3%.	Lactentes hospitalização 90%; terapia intensiva 9,7%; pacientes em terapia intensiva com oxigenação por membrana extracorpórea 8,3%	NA	Letalidade entre lactentes <3 meses de idade 3,1%

NA – não apresentado

4.1.5. Estimativas de custo

Os elementos de custos considerados nos estudos revisados estão descritos na Quadro 5. Todos os estudos incluíram custos médicos diretos e custos do programa de vacinação e 23 estudos incluíram custos indiretos.

Os custos diretos são aqueles diretamente relacionados à doença e dividem-se em médicos e não médicos. Custos diretos médicos são os imediatamente relacionados ao diagnóstico, tratamento e reabilitação. São incluídos exames, medicamentos, procedimentos médicos ou cirúrgicos, etc. Por outro lado, os custos diretos não-médicos englobam os custos de familiares com transporte (do doente e acompanhante para receber assistência), com alimentação (alterações na dieta normal do doente), etc. Os custos indiretos estão relacionados à perda de renda e/ou produtividade decorrente da doença, sequelas e morte de doentes economicamente produtivos e de cuidadores que deixam de trabalhar (157).

Colugar et al. (124) avaliaram a vacinação de profissionais de saúde e incluiu a perda de produtividade como um custo indireto. Atkins et al. (133) incluíram os custos indiretos na análise de sensibilidade. Todos os estudos usaram dados locais para estimar os custos médicos diretos, exceto Itatani et al. (146), cujos autores assumiram valores sem os valores sem apresentar objetivamente as referências.

Oito estudos consideraram a resposta em saúde pública como parte dos custos médicos diretos (103, 122, 124, 127, 138-140, 147). Estes estudos consideraram os custos de ações da vigilância epidemiológica, busca de casos secundários entre os contatos e as medidas de profilaxia (103, 122, 127, 138, 139, 147).

Sete estudos que avaliaram estratégias focadas na proteção de lactentes (vacinação de gestantes, vacinação materna no pós-parto e *cocooning*) considerou a perda de produtividade dos cuidadores (103, 123, 127, 128, 134, 137, 146).

Quadro 5 – Itens considerados nas estimativas de custos nas avaliações econômicas de vacinação com dTpa.

Estudo	Custos diretos	Custos do programa de vacinação	Custos indiretos
Edmunds et al. (141)	Consulta médica, hospitalizações, terapia intensiva	Preço da vacina e desperdício	Perda de produtividade
Scuffham e McIntyre (143)	Consulta médica, medicamentos, hospitalização, hospitalização por evento adverso ao uso de antibiótico	Preço da vacina e custo da administração	NC
Purdy et al (121)	Consulta médica, medicamentos, exames, passagens no pronto-socorro, hospitalização, terapia intensiva e tratamento de complicações	Custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	Perda de produtividade; tempo de outras atividades (sociais e recreativas) perdidos
Iskedjian et al. (138)	Consulta médica, exames, passagens no PS, exames, hospitalização, terapia intensiva, tratamento de complicações, busca de casos secundários	Preço da vacina e custo da administração	Perda de produtividade
Caro et al. (122)	Consulta médica, medicamentos, exames, passagens no pronto-socorro, hospitalização, tratamento de complicações e medidas profiláticas	Diferença de preços entre dT e dTpa, desperdício e custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	Perda de produtividade
Iskedjian et al. (139)	Consulta médica, medicamentos, passagem no PS, exame diagnóstico, tratamento de complicações, busca de casos secundários	Preço da vacina e custo da administração	Perda de produtividade
Lee et al. (123)	Tratamento da doença e suas complicações, custo da hospitalização	Preço da vacina, custo da administração, consulta para aplicação e custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	Perda de produtividade
Calugar et al. (124)	Medicamentos, exames, aumento no tempo de trabalho, de atividades e viagens para o controle do surto	Preço da vacina e custo do tratamento de anafilaxia	Perda de produtividade, tempo perdido em atividades não pagas
Lee et al. (125)	Consulta médica, medicamentos, exames diagnósticos, hospitalização, transporte	Custo da vacina, custo da administração, custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	Perda de produtividade
Lee et al. (144)	Consulta médica, medicamentos, exames e hospitalização	Custo da vacina e custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	Perda de produtividade
Coudeville et al. (126)	Consulta médica, medicamentos, exames, passagens no PS, hospitalização e tratamento de sequelas	Diferença de preços entre dT e dTpa, consulta adicional para a estratégia <i>cocooning</i> e custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	Perda de produtividade
Westra et al. (134)	Consulta médica, medicamento, exames e hospitalizações	Preço da vacina e custo da administração	Perda de produtividade
de Vries et al. (135)	Consulta médica, medicamento exames	Preço da vacina e administração	Perda de produtividade

Quadro 5 – Continuação.

Estudo	Custos diretos	Custos do programa de vacinação	Custos indiretos
Greer e Fisman (140)	Consulta médica, consulta de saúde ocupacional, custo com farmacêutico, custo com epidemiologista, medicamentos, exames, hospitalização, quimioprofilaxia e busca de casos sintomáticos	Preço da vacina e custo de assistência à anafilaxia	Perda de produtividade
Rozenbaum et al. (136)	Consulta médica, medicamento, exame diagnóstico, passagem no PS, hospitalização, terapia intensiva	Preço da vacina e custo de administração	Perda de produtividade
Itatani et al. (146)	Valores assumidos de doença leve, moderada, grave e caso com pneumonia	Preço da vacina, consulta com pediatras e custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	Perda de produtividade
Meregaglia et al. (145)	Hospitalização	Preço da vacina e custo de administração	NC
Ding et al. (128)	Medicamentos, assistência ambulatorial, hospitalização e tratamento de complicações	Preço da vacina, custo de administração e custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	Perda de produtividade, custos sociais com o óbito e sequelas permanentes
Terranella et al. (127)	Exames, consultas ambulatoriais, hospitalizações, medicamentos, transporte e resposta de saúde pública (busca de casos secundários)	Preço da vacina e custo de administração	Perda de produtividade
Lugnér et al. (137)	Consulta médica, medicamentos, exames diagnósticos, hospitalização e terapia intensiva	Preço da vacina e custo de administração	Perda de produtividade
McGarry et al. (129)	Consulta médica, medicamentos, exames, passagens no PS, hospitalização, terapia intensiva e tratamento de complicações	Diferença de preço entre dT e dTpa e custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	Perda de produtividade
McGarry et al. (130)	Consulta médica, medicamentos, exames, passagens no PS, hospitalização, terapia intensiva e tratamento de complicações	Preço da vacina	Perda de produtividade
Talbird et al. (25562776) (131)	Consulta médica e hospitalização	Preço da vacina e custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	NC
Fernández-Canoa et al. (147)	Hospitalização e busca de casos secundários entre comunicantes	Preço da vacina e custo de administração	NC
Kamiya et al. (132)	Consulta médica, medicamentos e hospitalização	Preço da vacina, custo da administração e custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	Perda de produtividade
Atkins et al. (133)	Custo do caso de coqueluche (consolidado)	Preço da vacina, custo da administração e custo da assistência ao evento adverso pós-vacinação	Perda de produtividade (incluído na AS)
Sartori et al. (103)	Consulta médica, medicamentos, exames, transporte e busca de casos secundários entre comunicantes	Preço da vacina, desperdício e custo de administração	Perda de produtividade
Estudo	Custos diretos	Custos do programa de vacinação	Custos indiretos

Quadro 5 – Continuação.

Estudo	Custos diretos	Custos do programa de vacinação	Custos indiretos
van Hoek et al. (142)	Hospitalização com e sem pernoite e terapia intensiva	Preço da vacina e custo de administração	NC

PS – pronto-socorro; NC – não considerado; AS – análise de sensibilidade.

4.1.6. Resultados das análises

A Quadro 6 mostra as medidas de resumo apresentadas nos resultados dos estudos revisados.

Dois estudos mostraram que a vacinação de adolescentes seria *cost-saving* na perspectiva da sociedade (126, 138). Em outros sete estudos, a RCEI foi considerada custo-efetiva ou altamente custo-efetiva, recomendando-se a vacinação de adolescentes como uma boa estratégia para o controle da coqueluche (122, 123, 135, 136, 139, 141, 146). A vacinação de adolescentes apresentou resultado insatisfatório em apenas um estudo (132).

Entre os 11 estudos que avaliaram a vacinação de adultos (121, 123, 125, 126, 129, 130, 132, 133, 136, 144, 146), o programa foi considerado custo-efetivo em seis (121, 125, 129, 136, 144, 146) e *cost-saving* em dois (126, 130).

O desempenho econômico do *cocooning* apresentou-se de forma divergente entre os estudos. A estratégia foi considerada *cost-saving* em dois estudos (126, 134) e não custo-efetiva em outros dois estudos, com RCEI variando de US\$112.091/QALY a US\$2.005.940/QALY (127, 133, 137, 145, 146).

Sete estudos avaliaram a vacinação de gestantes e a RCEI variou de *cost-saving* a não custo-efetiva (US\$439.708,46/QALY) (103, 127, 133, 134, 137, 142, 147). Quando comparada ao *cocooning*, a vacinação de gestantes teve um melhor desempenho econômico em quatro dos cinco estudos que avaliaram as duas estratégias (127, 133, 134, 137, 147).

Doze estudos declararam o patrocínio da indústria farmacêutica (121, 126, 127, 130, 131, 133-135, 137-140); nove de instituições públicas (103, 123-125, 128, 129, 141-144) e seis não declararam patrocinadores (122, 132, 136, 145-147). Todos os estudos patrocinados pela indústria farmacêutica apresentaram bons resultados para a vacinação com dTpa, exceto dois, que avaliaram *cocooning* e a vacinação de gestantes (127, 137). Todos os estudos com resultados *cost-saving* estão nesse grupo.

Todos os estudos realizaram alguma análise de sensibilidade (Quadro 7). O parâmetro que apresentou maior impacto nos resultados foram incidência da coqueluche, seguidas pela eficácia e preço da vacina.

Quadro 6 – Medidas de resumo apresentadas como resultados nas avaliações econômicas de vacinação com dTpa¹.

Estudo	Perspectiva		Patrocinador
	Sociedade	Sistema de Saúde	
Edmunds et al. (141)	9.278,21/AVS	18.047,45/AVS	<i>Medical Research Council</i>
Scuffham e McIntyre (143)	NC	1.562.146,1809/DALY	<i>Commonwealth Department of Health and Ageing</i>
Purdy et al (121)	Custo economizado (bilhões de dólares) / <i>break-even</i> (custo da dose em dólares) Vacinação de adolescentes: US\$0,4 a 2,1 bilhões/ US\$49,12	NC	GlaxoSmithKline
Iskedjian et al. (138)	<i>Cost-saving</i>	274,77/caso evitado	Sanofi-Pasteur
Caro et al. (122)	6.322,19/AVS	29.310,66/ AVS	NA
Iskedjian et al. (139)	374,13/ caso evitado	476,35/caso evitado	Sanofi-Pasteur
Lee et al. (123)	Vacinação de adolescentes: 25.244,96/QALY	Vacinação de adolescentes: 29.031,70/QALY	<i>National Immunization Program, Centers for Disease Control and Prevention, Association of Teachers of Preventive Medicine, National Vaccine Program Office Agency for Healthcare Research and Quality</i>
Calugar et al. (124)	NC	RCB: 3	<i>Centers for Disease Control and Prevention e St. Luke's Hospital</i>
Lee et al. (125)	Vacinação de adultos: 13.539,39/ QALY; Reforço a cada 10 anos: 14.770,25/QALY	NC	<i>Agency for Healthcare Research and Quality, National Immunization Program, Centers for Disease Control e Prevention Association of Teachers of Preventive Medicine</i>
Lee et al. (144)	Vacinação de adultos: 8.796,50/QALY. Reforço a cada 10 anos: 10.919,79 /QALY	Vacinação de adultos: 31.919,79 /QALY. Reforço a cada 10 anos: 40.949,25/QALY	<i>Agency for Healthcare Research and Quality, Department of Health and Human Services (Estados Unidos)</i>
Coudeville et al. (126)	<i>Cost-saving</i>	NC	Sanofi-Pasteur
Westra et al. (134)	<i>Cost-saving</i>	Cocooning: 6.234,84/QALY; Vacinação de gestantes: 4.743,90/QALY	GlaxoSmithKline
de Vries et al. (135)	5.988,16/QALY e 8.635,27/QALY (para a duração da proteção após a vacinação de 8 e 15 anos, respectivamente)	NC	GlaxoSmithKline

Quadro 6 – Continuação.

Estudo	Perspectiva		
	Sociedade	Sistema de Saúde	Patrocinador
Greer e Fisman (140)	<i>Cost-saving</i>	NC	Sanofi-Pasteur
Rozenbaum et al. (136)	Único reforço para adolescentes e adultos: 7.292,58/QALY; Vacinação de adolescente + adulto: 13.022,47/QALY. Reforço a cada 10 anos: 21.971,53 /QALY	NC	NA
Itatani et al. (146)	Vacinação de adolescentes e adultos: 36,24/QALY; Vacinação de adolescentes + Reforço a cada 10 anos: <i>dominated</i> ; Vacinação de adolescentes e cocooning: 2.43254/QALY	Vacinação de adolescentes: 51,21/QALY; Vacinação de adolescentes + reforço a cada 10 anos: <i>dominated</i> ; Vacinação de adolescentes + cocooning: 2.496,61/QALY	NA
Meregaglia et al. (145)	NC	Cocooning: 246.490,46/caso evitado	NA
Ding et al. (128)	Rede de benefício esperada: US\$61,25/mãe vacinada	Rede de benefício esperada US\$37.25/ mãe vacinada	<i>Centers for Disease Control and Prevention, U.S. Dept. of Health and Human Services</i>
Terranella et al. (127)	Vacinação de gestantes: 439.708,46/QALY. Cocooning: 2.127.816,28/QALY	NC	GlaxoSmithKline
Lugnér et al. (137)	Cocooning: 120.828,15/QALY; Vacinação de gestantes: 171.060,07/QALY.	NC	GlaxoSmithKline
McGarry et al. (129)	RCEI por taxa de incidência (/100.000): 25: 369.229,63/QALY; 100: 68.896,32/QALY; 200: 18.675,26/QALY.	“resultados similares”	<i>Centers for Disease Control and Prevention (CDC)</i>
McGarry et al. (130)	<i>Cost-saving</i>	<i>Cost-saving</i>	GlaxoSmithKline
Talbird et al. (131)	NC	2.945,35/caso evitado	GlaxoSmithKline
Fernández-Canoa et al. (25825331)	NC	RCB: Cocooning: 0,4; Vacinação de gestantes: 0,15.	NA
Kamiya et al. (132)	Vacinação de adolescentes: 21.672.785,63/QALY Vacinação de adultos: 28.752.816,66/QALY	NC	NA

Quadro 6 – Continuação.

Estudo	Perspectiva		
	Sociedade	Sistema de Saúde	Patrocinador
Atkins et al. (133)	NC	Vacinação de gestantes: 116.902,95/QALY; Ambos os país: 835,056,23/QALY (antes do parto – vacinação de gestantes + cocooning); vacinação no pós parto (Cocooning): <i>dominated</i> ; Vacinação de adultos: <i>dominated</i>	<i>Notsew Orm Sands Foundation (Houston, Texas) and Sanofi-Pasteur</i>
Sartori et al. (103)	17.17,25/AVS	17.237,13/AVS	Ministério da saúde, Brasil e Organização Pan-americana de Saúde (OPAS)
van Hoek et al. (142)	NC	60.619,60/QALY	<i>National Institute for Health Research Health Protection Research Unit</i>

¹ Valores ajustados para dólares (US\$) de 2016

NA – não apresentado; NC – não considerado; RCEI – razão de custo-efetividade incremental; RCB – razão de custo benefício; AVS: ano de vida salvo; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade (*quality adjusted life years*); DALY: anos de vida ajustados por incapacidade (*disability adjusted life years*).

Quadro 7 – Tipo de análise de sensibilidade e parâmetros variados nas avaliações econômicas de vacinação com dTpa

Estudo	Tipo de análise de sensibilidade	Parâmetros variados na análise de sensibilidade	Parâmetros que impactaram no resultado quando variados
Edmunds et al. (141)	Univariada e probabilística	Letalidade, subnotificação, taxa de consultas (incidência), duração da proteção, taxa de desconto e tempo para os efeitos indiretos	Duração da proteção
Scuffham e McIntyre (143)	Univariada e multivariada	Probabilidade de infecção, probabilidade de infecção tendo os pais como fonte, taxa de hospitalização, probabilidade de complicações, letalidade em casos complicações, eficácia e cobertura vacinal, DALY, expectativa de vida ao nascimento, duração da doença, número de consultas médicas por caso, custo da vacina, custo da hospitalização do caso com complicações, custo dos eventos adversos ao tratamento com antibiótico, taxa de desconto, número de pais, número de crianças, horizonte temporal	Probabilidade de infecção, probabilidade de complicações e eficácia vacinal
Purdy et al. (121)	Univariada e multivariada	Cobertura vacinal, incidência da coqueluche, custos diretos e indiretos, taxa de transmissão dos pais para os lactentes, complicações, fator de correção para a subnotificação entre crianças, licença de profissionais de saúde	Incidência da coqueluche
Iskedjian et al. (138)	Univariada, multivariada e probabilística	Eficácia e cobertura vacinal, duração da proteção, taxa de desconto, perda de produtividade, taxa de emprego, horizonte temporal	Duração da proteção
Caro et al (122)	Univariada	Casos não notificados, eficácia vacinal, duração da proteção, custo da vacina, custo da administração da vacina, desperdício, frequência de eventos adversos pós-vacinação, custo do caso da coqueluche, letalidade, taxa de hospitalização, taxa de encefalite, taxa de desconto	Casos não-notificados
Iskedjian et al. Canadá (139)	Univariada, multivariada e probabilística	Eficácia e cobertura vacinal, taxa de desconto, perda de produtividade, taxa de emprego	-
Lee et al. (123)	Univariada e multivariada	Eficácia, vacinal, custo da consulta da vacinação, custo da administração, incidência da coqueluche, risco de eventos adversos pós-vacinação, QALY da doença e dos eventos adversos pós-vacinação, transmissão ao lactente (proteção de rebanho)	Incidência da coqueluche
Calugar et al. (124)	Probabilística	Número de expostos por profissional de saúde, incidência da coqueluche entre profissionais de saúde, rotatividade dos profissionais, eficácia vacinal, cobertura e custo vacinal e custo de contenção do surto	Número de expostos por profissional de saúde, incidência de coqueluche entre profissionais de saúde, rotatividade de profissionais
Lee et al. (125)	Univariada e multivariada	Eficácia e preço da vacina, incidência da coqueluche, duração da doença, gravidade da doença e proteção de rebanho	Eficácia e preço da vacina e incidência da coqueluche

Quadro 7 – Continuação.

Estudo	Tipo de análise de sensibilidade	Parâmetros variados na análise de sensibilidade	Parâmetros que impactaram no resultado quando variados
Lee et al. (144)	Univariada	Incidência da coqueluche, custo e eficácia da vacina, custo da doença, eventos adversos pós-vacinação, <i>utilities</i> da doença, proteção de rebanho e taxa de desconto	Incidência da coqueluche e custo da vacina
Coudeville et al. (126)	Univariada	Cobertura e eficácia da vacina, incidência da coqueluche taxa de desconto, fonte de infecção para os lactentes, letalidade, taxa de sequelas por complicações e custos diretos	Eficácia vacinal e incidência da coqueluche
Westra et al. (134)	Univariada e probabilística	Eficácia e custo da vacina, custos indiretos perdas de QALYS, fator de correção da subnotificação, letalidade entre lactentes, transmissão da mãe ou do pai para o lactente e taxa de transmissão da coqueluche	Fator de correção da subnotificação
de Vries et al. (135)	Univariada	Custo da vacina, QALY, perda de produtividade e taxa de desconto	QALY
Greer e Fisman (140)	Probabilística	Eficácia, cobertura e custo da vacina, probabilidade do profissional de saúde ir ao trabalho com coqueluche, risco de eventos adversos pós-vacinação	Custo da vacina, probabilidade do profissional de saúde ir ao trabalho com coqueluche
Rozenbaum et al. (136)	Univariada	Eficácia e custo da vacina, perda de QALY com os casos não notificados e com casos notificados, custos indiretos de casos notificados e casos não notificados, custo direto ambulatorial, custo direto do tratamento com generalista, perda de QALY entre casos hospitalizados, custos indiretos da hospitalização, duração da proteção após a infecção natural, fator de correção da subnotificação	Eficácia e custo da vacina e perda de QALY com os casos não notificados
Itatani et al. (146)	Univariada	Eficácia e custo da vacina, custo da doença, custos dos eventos adversos pós vacinação, <i>utility</i> da doença, taxa de desconto, letalidade	Custo da vacina, custo dos eventos adversos pós-vacinação e <i>utility</i> da doença
Meregaglia et al. (145)	Univariada	Incidência da doença e custo da vacina	Incidência da coqueluche
Ding et al. (128)	Univariada e multivariada	Eficácia e custo da vacina, incidência da coqueluche em mães, custos não-médicos, proporção de casos graves entre mães, custos indiretos por óbito em lactente, letalidade entre lactentes, proporção de complicações em lactentes	Eficácia vacinal, incidência da coqueluche em mães
Terranella et al. (127)	Univariada, multivariada e probabilística	Efetividade e cobertura vacinal, efetividade dos anticorpos maternos e nível de subnotificação	Cobertura vacinal e nível de subnotificação

Quadro 7 – Continuação.

Estudo	Tipo de análise de sensibilidade	Parâmetros variados na análise de sensibilidade	Parâmetros que impactaram no resultado quando variados
Lugnér et al. (137)	Univariada e multivariada	Fator de correção da subnotificação, letalidade, custo e eficácia da vacina, custos com serviços de saúde, duração da doença	Fator de correção da subnotificação
McGarry et al. (129)	Univariada e probabilística	Horizonte temporal, eficácia e custo da vacina, duração da proteção, número de casos de encefalopatia, letalidade, proporção de casos graves, QALY e duração dos sintomas	Eficácia vacinal, duração da proteção, letalidade, proporção de casos graves, QALY, duração dos sintomas
McGarry et al. (130)	Univariada	Incidência da doença, duração da proteção, eficácia, cobertura e custo da vacina, custos médicos e não médicos, proporção de encefalopatia, e inclusão de infecções assintomáticas no modelo	Incidência da doença, duração da proteção, eficácia e cobertura da vacinal
Talbird et al. (131)	Univariada	Número de paciente com feridas elegíveis para vacinação com dTpa, taxas de soroconversão, incidência da coqueluche, queda de proteção e custo da vacina	-
Fernández-Canoa et al. (147)	Univariada	Taxa de hospitalização, letalidade, proporção de casos com pais como fonte de infecção, efetividade da vacina, proteção por anticorpos maternos	Taxa de hospitalização
Kamiya et al. (132)	Univariada, multivariada e probabilística	Incidência da coqueluche (fator de correção da subnotificação), cobertura, custo e eficácia da vacina, queda da imunidade, número de consultas em serviços de saúde, duração da doença	Incidência da coqueluche (fator de correção da subnotificação)
Atkins et al. (133)	Univariada	Custo da vacina e sua administração, taxa de notificação e custos indiretos	-
Sartori et al. (103)	Univariada e multivariada	Efetividade da vacina, duração da proteção, cobertura e custo da vacina, incidência da coqueluche, taxa de hospitalização, letalidade, custo da hospitalização, custo da investigação epidemiológica e taxa de desconto	Efetividade e custo da vacina, incidência da doença, letalidade e taxa de desconto
van Hoek et al. (142)	Probabilística	Incidência da coqueluche, hospitalização, custo da doença, letalidade, custo da doença da mãe, taxa de desconto, horizonte temporal e custo da vacina	Incidência do coqueluche

4.2. A epidemiologia da coqueluche

A proporção de casos de coqueluche do ESP entre os casos nacionais variou de 7,61% a 40,73% de 2001 a 2015 (Tabela 3). Apresentou tendência de aumento no período estudado, com maior proporção nos anos de 2010 e 2011 (36,11% e 40,73%, respectivamente), primeiros anos do PCR na rotina diagnóstica de coqueluche no ESP.

Tabela 3 – Casos de coqueluche no Estado de São Paulo e Brasil – 2001 a 2015

Ano	ESP – n	Brasil - n	Proporções de casos de São Paulo - %
2001	88	882	9,98
2002	57	749	7,61
2003	87	1.033	8,42
2004	114	1.338	8,52
2005	168	1.266	13,27
2006	91	790	11,52
2007	156	867	17,99
2008	267	1.172	22,78
2009	144	912	15,79
2010	182	504	36,11
2011	916	2.249	40,73
2012	1.041	5.447	19,11
2013	1.613	6.470	24,93
2014	2159	8595	25,12
2015	552	3061	18,03
χ^2			299,09
P			<0,01

FONTE: SINAN

ESP – Estado de São Paulo

No ESP, a incidência de coqueluche variou de 0,14 a 0,76 por 100.000 habitantes, de 2001 a 2010. Um aumento considerável foi observado em 2011, com 2,20 por 100.000, subindo para 2,48 por 100.000 em 2012, 3,81 por 100.000 em 2013 e 5,06 por 100.000 em 2014. Em 2015, a incidência caiu para 1,28 por 100.000. O Gráfico 2 apresenta a incidência da coqueluche entre todas as faixas etárias, de 2001 a 2015. A incidência da coqueluche subiu em todas as faixas etárias de 2011 a 2014.

Gráfico 2 – Incidência da coqueluche por faixa etária, sendo (a) todas as faixas etárias e (b) todas as faixas etárias acima de um ano de idade – Estado de São Paulo – 2011 a 2014.

Fonte: SINAN, SEADE, IBGE

A Tabela 4 apresenta a cobertura e homogeneidade da vacina pentavalente no ESP. Altas coberturas vacinais ($\geq 95\%$) entre os lactentes foi sustentada durante todo

o período estudado, exceto em 2012, quando a cobertura da terceira dose da vacina pentavalente chegou a 94% (Tabela 4). A homogeneidade foi menor que 70% em 11 dos 15 anos avaliados. A mais baixa homogeneidade observada foi de 45,4%, em 2012. Em 2015, o primeiro ano da vacinação materna com dTpa, a cobertura entre gestantes chegou 61% no Estado de São Paulo.

Tabela 4 – Cobertura vacinal e homogeneidade das vacinas pentavalente e dTpa no Estado de São Paulo – 2001 a 2015
3ª dose de pentavalente

Ano	Cobertura - %	Homogeneidade - %
2001	95,0	66,7
2002	96,0	75,2
2003	100,8	71,2
2004	99,9	69,6
2005	96,4	64,8
2006	95,8	65,3
2007	97,9	67,6
2008	96,6	58,4
2009	97,8	71,2
2010	96,6	62,2
2011	99,4	70,9
2012	94,0	45,4
2013	97,2	61,7
2014	95,5	65,1
2015	98,3	69,8

FONTE: TABNET

A Tabela 5 apresenta o *status* vacinal registrado na notificação (SINAN) dos casos confirmados de coqueluche. A proporção de dado indisponível variou de 16,6% entre os <2 meses a 68,5% entre pessoas com idade ≥ 20 anos.

Tabela 5 – *Status* vacinal dos casos de coqueluche notificados no Estado de São Paulo – 2007 a 2015

DTP (pentavalente ou DTP+HIB)	Faixa etária													
	<2 meses		2 a <6 meses		6 meses a <1 ano		1 a <5 anos		5 a <10 anos		10 a <20 anos		≥20 anos	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1 dose	83	4,59	1192	44,98	23	5,26	26	3,05	6	1,63	3	1,00	6	0,89
2 doses	6	0,33	332	12,53	88	20,14	12	1,41	4	1,08	3	1,00	5	0,74
3 doses	2	0,11	26	0,98	190	43,48	172	20,16	11	2,98	9	3,01	8	1,19
3 doses + 1 <i>booster</i>	1	0,06	8	0,30	2	0,46	411	48,18	63	17,07	50	16,72	39	5,79
3 doses + 2 <i>booster</i>	24	1,33	8	0,30	-	-	22	2,58	184	49,86	127	42,47	81	12,04
Não vacinado	1392	76,95	536	20,23	22	5,03	10	1,17	-	-	4	1,34	73	10,85
Desconhecido ou em branco	301	16,64	548	20,67	112	25,63	200	23,44	101	27,37	103	34,45	461	68,50

FONTE: SINAN

Todos os casos de óbito por coqueluche notificados entre 2001 e 2015 ocorreram entre lactentes com idade inferior a um ano (Tabela 6). O número de mortes variou de zero em 2002 a 50 em 2013. A maior letalidade observada entre lactentes <1 ano de idade foi registrada no ano de 2001 (4,4%). Durante o período de baixa incidência (2001 a 2009), a letalidade nessa faixa etária foi de 2,79%, enquanto no período de maior incidência (2011 a 2015) foi de 3,65%.

Tabela 6 – Número de óbitos e letalidade entre os casos notificados de coqueluche – Estado de São Paulo – 2007 a 2015

Ano / período	Óbitos – n	<1 ano de idade – n	Total de casos – n	Letalidade entre os casos <1 ano de idade - %	Letalidade global - %
2001	4	73	90	5,48	4,44
2002	0	46	55	0,00	0,00
2003	2	77	86	2,60	2,33
2004	4	99	115	4,04	3,48
2005	1	116	170	0,86	0,59
2006	3	72	96	4,17	3,13
2007	4	127	156	3,15	2,56
2008	6	214	267	2,80	2,25
2009	2	107	144	1,87	1,39
2010	7	156	182	4,49	3,85
2011	26	718	916	3,62	2,84
2012	22	755	1041	2,91	2,11
2013	50	1079	1613	4,63	3,10
2014	45	1359	2159	3,31	2,08
2015	11	339	552	3,24	1,99
Período de baixa incidência (2001-2009)	26	931	1179	2,79	2,21
Período epidêmico (2011-2015)	161	4406	6463	3,65	2,49

FONTE: SINAN

NOTA: Todos os óbitos aconteceram entre lactentes com <1 ano de idade

A Tabela 7 apresenta o números e proporções de casos de coqueluche por faixa etária de 2001 a 2015. Lactentes com idade inferior a 1 ano foi a faixa etária mais acometida durante todo o período estudado. Eles representaram 85,7% de todos os casos em 2010. Essa proporção caiu para 78,4% em 2011 e continuou caindo nos anos subsequentes: 72,5% em 2012, 66,9% em 2013, 63,0 em 2014 e 61,4 em 2015. A proporção de casos entre lactentes <1 ano de idade apresentaram uma tendência de queda significativa (Tabela Q, $\chi^2 = 148.24$, $p < 0.01$), com crescimento significativo na proporção de casos notificados nas faixas etárias mais velhas (1 a 4, 5 a 10 e 20 anos, $\chi^2 = 68,20$; $63,05$; e $14,22$; respectivamente, $p < 0.01$).

Conforme apresentado na Tabela 8, entre os lactentes <1 ano de idade, a proporção de casos com idade de <2 meses e de 2 a <5 meses representaram 90% ou mais de todos os casos de lactente com idade <1 ano, durante quase todo o período estudado (exceto nos anos de 2012 e 2015), com variações, mas sem tendência significativa. No entanto, uma tendência de crescimento foi observada na faixa etária de 6 a 11 meses ($\chi^2 = 12.03$, $p < 0.01$).

Tabela 7 – Número e proporção de casos confirmados de coqueluche, distribuídos por faixa etária – Estado de São Paulo – 2001 a 2015.

Ano	<1 ano	%	1 a <5 anos	%	5 a <10 anos	%	10 a <20 anos	%	≥20 anos	%	Total	%
2001	73	(81,11)	6	(6,67)	3	(3,33)	4	(4,44)	4	(4,44)	90	(100)
2002	46	(83,64)	3	(5,45)	-	-	2	(3,64)	4	(7,27)	55	(100)
2003	77	(89,53)	4	(4,65)	1	(1,16)	2	(2,33)	2	(2,33)	86	(100)
2004	99	(86,09)	7	(6,09)	2	(1,74)	2	(1,74)	5	(4,35)	115	(100)
2005	116	(68,24)	6	(3,53)	8	(4,71)	17	(10,00)	23	(13,53)	170	(100)
2006	72	(75,00)	8	(8,33)	2	(2,08)	6	(6,25)	8	(8,33)	96	(100)
2007	518	(80,31)	38	(5,89)	13	(2,02)	23	(3,57)	53	(8,22)	645	(100)
2008	214	(80,15)	22	(8,24)	4	(1,50)	10	(3,75)	17	(6,37)	267	(100)
2009	107	(74,31)	12	(8,33)	2	(1,39)	6	(4,17)	17	(11,81)	144	(100)
2010	156	(85,71)	7	(3,85)	4	(2,20)	2	(1,10)	13	(7,14)	182	(100)
2011	718	(78,38)	67	(7,31)	21	(2,29)	35	(3,82)	75	(8,19)	916	(100)
2012	755	(72,53)	135	(12,97)	27	(2,59)	44	(4,23)	80	(7,68)	1041	(100)
2013	1079	(66,89)	231	(14,32)	90	(5,58)	68	(4,22)	145	(8,99)	1613	(100)
2014	1359	(62,95)	282	(13,06)	163	(7,55)	98	(4,54)	257	(11,90)	2159	(100)
2015	339	(61,41)	77	(13,95)	51	(9,24)	29	(5,25)	56	(10,14)	552	(100)
χ^2	148,24		68,20		63,05		0,31		14,22			
P	<0,01		<0,01		<0,01		0,57		<0,01			

FONTE: SINAN

Tabela 8 – Número e proporção de casos de coqueluche com idade <1 ano, distribuídos por faixa etária – Estado de São Paulo – 2001 a 2015

Ano	<2 meses	%	2 a <6 meses	%	6 meses a <1 ano to <1 year-old	%	Total	%
2001	28	(38,36)	40	(54,79)	5	(6,85)	73	(100)
2002	18	(39,13)	26	(56,52)	2	(4,35)	46	(100)
2003	28	(36,36)	47	(61,04)	2	(2,60)	77	(100)
2004	37	(37,37)	57	(57,58)	5	(5,05)	99	(100)
2005	45	(38,79)	65	(56,03)	6	(5,17)	116	(100)
2006	35	(48,61)	35	(48,61)	2	(2,78)	72	(100)
2007	48	(37,80)	71	(55,91)	8	(6,30)	127	(100)
2008	88	(41,12)	111	(51,87)	15	(7,01)	214	(100)
2009	43	(40,19)	60	(56,07)	4	(3,74)	107	(100)
2010	61	(39,10)	81	(51,92)	14	(8,97)	156	(100)
2011	249	(34,68)	410	(57,10)	59	(8,22)	718	(100)
2012	295	(39,07)	376	(49,80)	84	(11,13)	755	(100)
2013	400	(37,07)	588	(54,49)	91	(8,43)	1079	(100)
2014	509	(37,45)	736	(54,16)	114	(8,39)	1359	(100)
2015	105	(30,97)	195	(57,52)	39	(11,50)	339	(100)
χ^2		2,31		0,22		12,03		
P		0,13		0,64		<0,01		

FONTE: SINAN

A Tabela 9 apresenta a distribuição de casos suspeitos e confirmados por critério de confirmação, de 2007 a 2015. A taxa de confirmação laboratorial entre os casos confirmados cresceu entre 2007 e 2015 ($\chi^2 = 9.50$, $p < 0.01$). Essa taxa cresceu de 62,5% em 2009 para 83,97% em 2010, o primeiro ano após a introdução do PCR como ferramenta diagnóstica. No entanto, a proporção de todos os casos confirmados entre os casos suspeitos apresentou tendência de queda ao longo dos anos ($\chi^2 = 181.25$, $p < 0.01$). O ano de 2015 apresentou a mais baixa proporção de casos confirmados entre os casos suspeitos.

Tabela 9 – Casos suspeitos e confirmados de coqueluche distribuídos por critério de confirmação – Estado de São Paulo – 2007 a 2015

Ano	Casos confirmados		Total	Casos suspeitos	% de confirmados entre os casos suspeitos	% de confirmação laboratorial entre os casos confirmados
	Critério clínico ou clínico-epidemiológico	Critério laboratorial				
2007	68	88	156	645	24.19	56,41
2008	99	168	267	1111	24.03	62,92
2009	54	90	144	641	22.46	62,50
2010	31	151	182	692	26.30	83.97
2011	119	797	916	2787	32.87	87,01
2012	168	873	1041	4962	21.00	83,86
2013	304	1309	1613	7801	20.68	81,15
2014	434	1725	2159	10258	21.05	79,89
2015	183	369	552	4385	12.59	66,84
χ^2					181.25	9.5
p					<0.01	<0.01

FONTE: SINAN

4.3. A Utilização dos serviços de saúde associados à coqueluche - Assistência ambulatorial e hospitalar dos casos suspeitos de coqueluche em adultos atendidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas de 2010 a 2014

Foram atendidos 36 casos suspeitos de coqueluche com idade entre 20 e 40 anos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas entre 2010 e 2014. O Gráfico 3 apresenta os casos distribuídos por data de início dos sintomas. A Tabela 10 apresenta os dados sociodemográficos dos casos. Há um predomínio da raça branca e sexo feminino. Todos os casos residiam na Região Metropolitana de São Paulo, sendo que 23 (63,89%) residiam no Município de São Paulo.

Gráfico 3 – Casos suspeitos de coqueluche com idade de 20 a <40 anos, atendidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, distribuídos por ano de início dos sintomas – 2010 a 2014

Tabela 10 – Dados sociodemográficos dos casos suspeitos de coqueluche atendidos no Instituto de Infectologia Emílio Ribas, com idade de 20 a <40 anos de idade – 2010 a 2014. N: 36

Variável	Resultados	
	n	%
Raça/cor		
Branco	23	63,89
Pardo	7	19,44
Asiático	1	2,78
Ignorado	5	13,89
Sexo		
Feminino	24	66,67
Masculino	12	33,33
Idade em anos		
20 a <25	8	22,22
25 a <30	8	22,22
30 a <35	12	33,33
35 a <40	8	22,22
Escolaridade – n (%)		
Analfabeto	-	-
1ª a 4ª série	-	-
4ª série completa	1	8,33
5ª a 8ª série	2	5,56
8ª série completa	1	2,78
Ensino médio incompleto	-	-
Ensino médio completo	6	16,67
Ensino superior incompleto	4	11,11
Superior completo	9	25,00
Ignorado	13	36,11
Total – n (%)	36	100

O exame de cultura e PCR foi realizado em 35 (97,22%) casos. O PCR e a cultura foram positivos em 7 (19,44%) e 4 (11,11%) pacientes, respectivamente. Entre todos os casos, 3 (8,33%) foram hospitalizados. Nenhum dos casos hospitalizados apresentou PCR ou cultura positivos. A Tabela 11 apresenta os sinais e sintomas apresentados pelos casos. Nenhum dos casos apresentou complicações.

Tabela 11 – Sinais e sintomas dos casos suspeitos de coqueluche atendidos no IIER, com idade de 20 a <40 anos de idade, estratificados entre casos hospitalizados (N: 3), não hospitalizados (N: 33) e com exame de PCR positivo (N: 7) – 2010 a 2014

Sinais e sintomas	Hospitalizados		Não hospitalizados		PCR positivo		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Tosse	3	100	28	84,85	6	85,71	31	86,11
Tosse paroxística	3	100	11	33,33	4	57,14	14	38,89
Febre	3	100	11	33,33	1	14,29	14	38,89
Vômitos	1	33,33	6	18,18	1	14,29	7	19,44
Respiração ruidosa	-	-	6	18,18	1	14,29	6	16,67
Apneia	-	-	6	18,18	2	28,57	6	16,67
Dispneia	-	-	3	9,09	2	28,57	3	8,33
Cianose	-	-	3	9,09	1	14,29	3	8,33
Coriza	-	-	2	6,06			2	5,56
Dor torácica	-	-	1	3,03			1	2,78
Mal estar	-	-	1	3,03			1	2,78
Sudorese	1	33,33	-	-			1	2,78
Diarreia	-	-	1	3,03			1	2,78
Total	3	100	33	100	7	100	36	100

Como apresentado na Tabela 12, um terço dos casos já haviam passado em serviço de saúde antes de procurar o IIER e um quarto passou por consulta de retorno em ambulatório.

Tabela 12 – Passagens por consultas, no IIER ou antes, por casos suspeitos de coqueluche – 2010 a 2014. N:36

Parâmetros	Resultados	
Passaram por consulta prévia – n (%)	12	(33,33)
Mediana de consultas prévias (min – max)	1	(1 – 4)
Mediana de consultas no PS-IIER	1	(1 – 2)
Passaram por consulta ambulatorial posterior no IIER	9	(25,00)
Mediana de consultas ambulatoriais posteriores no IIER	1	(1 – 3)
IIER – Instituto de Infectologia Emílio Ribas.		

Ao avaliar todos os exames registrados, realizados dentro e fora do IIER, viu-se que 15 (41,67%) pacientes realizaram algum exame laboratorial. Entre esses pacientes, foi realizado, em média, um hemograma por paciente (Tabela 13). Viu-se também que 15 (41,67%) pacientes realizaram algum exame radiológico. Entre esses pacientes, foi realizado, em média, 1,13 radiografias de tórax por paciente (Tabela 14).

Tabela 13 – Média de exames laboratoriais por casos suspeito de coqueluche, entre aqueles que realizaram algum exame laboratorial (N:15), Instituto de Infectologia Emílio Ribas – 2010 a 2014

Exame laboratorial	Média de exame por paciente	Mínimo – máximo
Hemograma	1,00	0 – 3
Sódio sérico	0,47	0 – 3
Potássio sérico	0,47	0 – 3
Ureia sérica	0,47	0 – 3
Creatinina sérica	0,47	0 – 3
BAAR no escarro	0,27	0 – 2
TGO sérica	0,20	0 – 3
TGP sérica	0,20	0 – 3
Proteína C Reativa	0,27	0 – 1
Anti-HIV	0,20	0 – 1

BAAR – bacilo álcool-ácido resistente; TGO – aspartato aminotransferase; TGP – alanino aminotransferase

Tabela 14 – Média de exames radiológicos por caso suspeito de coqueluche, entre aqueles que realizaram algum exame radiológico (N:15), Instituto de Infectologia Emílio Ribas – 2010 a 2014

Exame radiológico	Média	Mínimo – máximo
Radiografia de Tórax	1,13	1 – 2
Radiografia de seios da face	0,27	0 – 1
Tomografia computadorizada de tórax	0,20	0 – 1

A Tabela 15 apresenta as frequências de medicações prescritas ou receitadas entre os casos suspeitos de coqueluche, no IIER ou em serviços prévios. O antibiótico foi o tipo de medicação mais frequentemente prescrita (64%). Menos de 15% dos pacientes receberam medicação parenteral em hospital e um terço foi dispensado com receita de medicação sintomática, anti-histamínico ou corticoide.

Tabela 15 – Medicamentos prescritos ou receitados para os casos suspeitos de coqueluche, Instituto de Infectologia Emílio Ribas – 2010 a 2014

Medicamentos	n	%
Medicamentos IV/IM prescritos no IIER	5	13,89
Hidrocortisona	3	
Dipirona	2	
Cetoprofeno	1	
Medicamentos VO prescritos no IIER	1	2,78
Cetoprofeno	1	2,78
Medicamentos inalatórias prescritos no IIER	4	11,11
Antibiótico prescrito ou receitado	23	63,89
Azitromicina	5	13,89
Claritromicina	11	30,56
Eritromicina	3	8,33
Amoxicilina	3	8,33
Levofloxacina	3	8,33
Receitados medicamentos VO	12	33,33
Anti-histamínico	6	16,67
Fenoxifenadina	2	5,56
Hidroxizina	1	2,78
Loratadina	1	2,78
Prednisona	8	22,22
Omeprazol	2	5,58
Bromoprida	1	2,78
Total	36	100

4.4. Avaliação de custo-efetividade da introdução da vacina dTpa no calendário de imunização de adultos

4.4.1. Parâmetros usados no modelo

4.4.1.1. Estimativas demográficas

A Tabela 16 apresenta os nascidos vivos em 2015 no Brasil, conforme o SINASC e a população estimada em 2015 com idade entre 20 e <40 anos de idade.

Tabela 16 – População entre <1 ano e de 20 a 40 anos de idade no Brasil – 2015

Idade em anos	População	Fonte de informação
< 1	3.017.668	SINASC
20 a <40	67.726.893	IBGE

SINASC – Sistema de informação sobre nascidos vivos, IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística.

4.4.1.2. Estimativa de incidência de coqueluche entre <1 ano

A Tabela 17 apresenta as incidências entre lactentes <1 ano de idade usadas no modelo. O ano de 2015 registrou incidência de 53,85/100.000. As incidências registradas nos anos de 2014 e 2002 serão usadas na análise de sensibilidade, pois esses anos registraram, respectivamente, a maior e menor incidência desde 2001.

Tabela 17 – Incidência de coqueluche entre lactentes <1 ano de idade no Estado de São Paulo – 2015, 2014, 2002

Idade em anos	Casos confirmados	População <1 ano no ESP	Incidência (/100.000)
2015	339	629.537	53,85
2014	1.359	625.687	217,20
2002	46	623.302	7,38

Fonte: SINAN, SINASC
ESP – Estado de São Paulo

4.4.1.3. Proporção de sintomáticos e de sintomáticos que procuram serviço de saúde

A Tabela 18 apresenta os parâmetros usados para calcular a proporção de casos sintomáticos que procuram serviço de saúde. Chegou-se à estimativa de que 1,98% dos casos sintomáticos procuraria o serviço de saúde.

Tabela 18 – Parâmetros usados para estimar a proporção de casos de coqueluche com idade de 20 a <40 ano, sintomáticos, que procuram serviço de saúde

Parâmetros (idade de 20 a <40 anos de idade)	Resultado	Fonte
Número estimado de infectados no Brasil em 2015 - n	37.682	Modelo
Proporção dos casos de coqueluche que são do Estado de São Paulo em 2015 - %	17,90	SINAN
Número estimado de infectados no ESP em 2015 - n	30.254	
Proporção de sintomáticos entre os infectados pela <i>Bordetella pertussis</i> - %	10	(24)
Número estimado de sintomáticos no ESP em 2015 - n	3.025	
Casos hospitalizados no ESP - n	5	SINAN-SP
Proporção de hospitalização entre os casos sintomáticos que procuram serviço de Saúde - %	8,33	Estudo realizado no IIER
Casos sintomáticos que procuram serviços de saúde no ESP	60	
Proporção de casos sintomáticos que procuram serviço de saúde	8,89%	

ESP – Estado de São Paulo; SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação; SINAN-SP – SINAN, dados do Estado de São Paulo; IIER – Instituto de Infectologia Emílio Ribas.

4.4.1.4. Estimativas de hospitalização

A Tabela 19 apresenta os registros de hospitalização registrados no SIH/SUS e no SINAN-SP. Foram registradas no SIH/SUS de 2015, 278 e uma hospitalizações entre os lactentes <1 ano e 20 a <40 anos de idade, respectivamente, no ESP. No mesmo ano, o SINAN-SP apresentou 261 hospitalizações registradas entre os casos confirmados de coqueluche em crianças menores de 1 ano de idade e 5 hospitalizações entre pessoas com 20 a <40 anos de idade.

O total de hospitalizações registrados pelo SIH/SUS do ESP e pelo SINAN-SP foram 278 e 261, respectivamente. Por serem próximos os registros de hospitalizações das duas bases de dados, e pelo SINAN-SP ter a notificação de casos não hospitalizados, optou-se por usar a base de dados SINAN-SP para calcular a taxa de hospitalização entre os <1 ano de idade (Tabela 19). A taxa de hospitalização entre os casos com 20 a <40 anos de idade foram retiradas do estudo realizado no IIER (8,33%).

Tabela 19 – Número total de hospitalizações por coqueluche registrados no SIH/SUS e SINAN-SP e taxa de hospitalização extraída do SINAN-SP, entre lactentes <1 ano de idade e adultos entre 20 e <40 anos. Estado de São Paulo – 2015

SINAN-SP				
Faixa etária	SIH/SUS - ESP	Casos confirmados	Casos confirmados hospitalizados	Taxa de hospitalização (%)
<1 ano	278	339	261	76,99
20 a <40 anos	1	35	5	14,29

FONTE: SIH/SUS, SINAN

4.4.1.5. Estimativas de letalidade

Em 2015, foram registrados 10 óbitos por coqueluche entre menores de 1 ano, no SIM. Já o SINAN-SP apresenta 13 óbitos registrados pela mesma doença. Assim sendo, considerou-se os dados do SINAN-SP como fonte de parâmetro para o modelo. Não foram registrados óbitos entre os casos com idade de 20 a <40 anos, tanto no SIM quanto no SINAN-SP

Considerando que 261 crianças foram hospitalizadas e que todos os casos que evoluíram para o óbito foram hospitalizados, a letalidade entre os casos hospitalizados seria de 4,98% (Tabela 20).

Tabela 20 – Número total de óbitos por coqueluche registrados no SIM e SINAN-SP e taxa de letalidade entre os casos hospitalizados extraída do SINAN-SP, entre lactentes <1 ano de idade. Estado São Paulo – 2015

SINAN-SP				
Faixa etária	SIM-SP	Casos hospitalizados	Óbitos por coqueluche	Taxa de letalidade entre os hospitalizados (%)
<1 ano	10	261	13	4,98

FONTE: SIM, SINAN

4.4.1.6. Custos médicos diretos

4.4.1.6.1. Custo da assistência ambulatorial

As Tabelas 21 e 22 apresentam, respectivamente, os custos dos componentes da assistência ambulatorial do adulto e do lactente. O caso de coqueluche com idade de 20 a <40 anos tem custo da assistência ambulatorial estimado em R\$37,48, enquanto a assistência ambulatorial do lactente tem o custo de R\$38,05.

Tabela 21 – Valores da assistência ambulatorial e de seus componentes (consultas médicas e exames complementares), para casos de coqueluche com idade de 20 a <40 anos, em Reais (R\$). Brasil – 2015

Parâmetros	Quantidade - n	Valor unitário – R\$	Valor total – R\$	Fonte de informação
Consulta médica	2	11,00	22,00	SIGTAP
Rx de torax	1	9,50	9,50	SIGTAP
Hemograma	1	4,11	4,11	SIGTAP
Azitromicina 500	1	0,38	0,38	BPS
Azitromicina 250	4	0,37	1,49	BPS
Custo assistência ambulatorial			37,48	

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS; BPS - Banco de Preços

Tabela 22 – Valores da assistência ambulatorial e de seus componentes (consultas médicas e exames complementares), para casos de coqueluche menores de um ano de idade, em Reais (R\$). Brasil – 2015

Parâmetros	Quantidade - n	Valor unitário – R\$	Valor total – R\$	Fonte de informação
Consulta médica	2	11,00	22,00	SIGTAP
Rx de torax	1	9,50	9,50	SIGTAP
Hemograma	1	4,11	4,11	SIGTAP
Azitromicina pó para suspensão oral 600mg/frasco	1	2,44	2,44	BPS
Custo assistência ambulatorial			38,05	

SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS; BPS - Banco de Preços

4.4.1.6.2. Custo da assistência hospitalar

Os custos da hospitalização por coqueluche entre os casos menores de um ano de idade retirados do SIH/SUS, variaram de R\$47,27 a R\$27.070,59. A mediana de custo foi de R\$ (Tabela 23). Considerando, que o custo de 2 consultas médicas, radiografia de tórax, hemograma e tratamento com azitromicina nessa faixa etária equivale a R\$38,05 reais, o custo da assistência a um caso de coqueluche hospitalizado menor de um ano de idade equivale a R\$965,83 em 2015.

Tabela 23 – Valores da hospitalização e da assistência ao caso de coqueluche hospitalizado menor de um ano de idade, em Reais (R\$). Brasil – 2015

Parâmetros	Mediana	Percentil 10%	Percentil 90%	Fonte de informação
Custo da hospitalização	927,78	865,91	1.438,06	SIH/SUS
Custo da assistência ao caso hospitalizado	965,83	903,96	1.476,11	SIH/SUS, SIGTAP, BPS

SIH/SUS – Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde; Sistema de Informação de SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS; BPS - Banco de Preços.

Já os custos da hospitalização por coqueluche entre pessoas com idade de 20 a <40 anos retirados do SIH/SUS, variaram de R\$1077,48 a R\$44,22, com mediana de R\$890,11 (Tabela 24). Considerando, que o custo de 2 consultas médicas, radiografia de tórax, hemograma e tratamento com azitromicina entre adultos equivale a 37,48 reais, o custo da assistência a um caso de coqueluche hospitalizado com idade de 20 a <40 anos equivale a R\$927,59 em 2015.

Tabela 24 – Valores da hospitalização e da assistência ao caso de coqueluche hospitalizado com idade de 20 a <40 anos, em Reais (R\$). Brasil – 2015

Parâmetros	Mediana	Percentil 10%	Percentil 90%	Fonte de informação
Custo da hospitalização	890,11	214,70	1.077,26	SIH/SUS
Custo da assistência ao caso hospitalizado	927,59	252,18	1.114,74	SIH/SUS, SIGTAP, BPS

SIH/SUS – Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde; Sistema de Informação de SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS; BPS - Banco de Preços.

4.4.1.6.3. Custo da investigação laboratorial para o diagnóstico específico de coqueluche

A Tabela 25 apresenta os parâmetros usados para o cálculo da estimativa de custo do diagnóstico laboratorial do caso de coqueluche menor de um ano de idade e com idade de 20 a <40 anos. O custo para o diagnóstico laboratorial foi estimado em R\$32,73 para o caso menor de um ano de idade e R\$28,62 para o caso com idade de 20 a <40 anos de idade.

Tabela 25 – Parâmetros usados para estimar o custo do diagnóstico laboratorial de um caso de coqueluche com idade de 20 a <40 anos – 2015

Parâmetros	Faixa etária		Fonte
	<1 ano	20 a <40 anos	
Custo do PCR – R\$	100,00	100,00	IAL
Custo da cultura – R\$	10,00	10,00	IAL
Proporção dos casos de coqueluche do Brasil que é do ESP, MG e PR - %	33,69	40,09	SINAN
Proporção dos casos de coqueluche do Brasil que é dos demais estados (exceto ESP) - %	66,31	59,91	SINAN
Proporção de casos que foram confirmados laboratorialmente - %	74,92	57,14	SINAN-SP
Custo do diagnóstico laboratorial	32,73	28,62	
Custo do diagnóstico laboratorial com PCR em todo o Brasil	82,65	62,85	

ESP – Estado de São Paulo; IAL – Instituto Adolfo Lutz; SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação; SINAN-SP – SINAN, dados do Estado de São Paulo.

1.4.6.5. Custo da investigação epidemiológica de comunicantes

A Tabela 26 apresenta os parâmetros usados para o cálculo da estimativa de custo da investigação epidemiológica desencadeada por caso de coqueluche menor de um ano de idade e com idade de 20 a <40 anos. O custo estimado seria de R\$52,93 e R\$65,78 para o caso menor de um ano e o caso com idade de 20 a <40

anos, respectivamente, considerando que apenas o ESP, MG e PR tem PCR disponível para o diagnóstico. Ao considerar PCR disponível para todo o Brasil, este custo passa para R\$127,23 e R\$139,25 para o caso menor de um ano e caso com idade de 20 a <40 anos, respectivamente.

Tabela 26 – Parâmetros usados para estimar o custo da investigação epidemiológica desencadeada por um caso de coqueluche com idade de 20 a <40 anos – 2015

Parâmetros	Faixa etária		Fonte
	<1 ano	20 a <40 anos	
Custo da visita de investigação epidemiológica – R\$	1,75	1,75	(118)
Proporção dos casos de coqueluche do Brasil que é do ESP, MG e PR - %	33,69	40,09	SINAN
Proporção dos casos de coqueluche do Brasil que é dos demais estados (exceto ESP) - %	66,31	59,91	SINAN
Proporção de casos com investigação de comunicantes - %	70,92	77,14	SINAN-SP
Média de comunicantes sintomáticos por investigação	1,58	1,59	SINAN-SP
Custo do PCR - R\$	10,00	10,00	IAL
Custo da cultura - R\$	100,00	100,00	IAL
Custo da quimioprofilaxia - R\$	2,44	1,87	BPS
Custo da investigação epidemiológica por caso de coqueluche - R\$	52,93	65,07	
Custo da investigação epidemiológica por caso de coqueluche, considerando PCR + cultura para todo o Brasil - R\$	127,23	138,55	

ESP – Estado de São Paulo; SINAN – Sistema de Informação de Agravos de Notificação; SINAN-SP – SINAN, dados do Estado de São Paulo; BPS - Banco de Preços

4.4.1.7. Consolidação dos parâmetros

A Tabela 27 apresenta o resumo dos parâmetros da vacina, as estimativas demográficas, epidemiológicas e de custos utilizados no modelo de avaliação de custo-efetividade da introdução da vacina dTpa em adultos no Brasil.

Tabela 27 – Parâmetros usados no modelo para avaliação de custo-efetividade da vacinação com dTpa em adultos. Brasil – 2015

	Base	Análise de sensibilidade	Fonte
População			
<1 ano – n	3.017.668		SINASC
20 a <40 anos - n	67.726.893		IBGE
Probabilidade de transmissão			
<1 ano – /100.000	53,85	7,38 – 217,20	SINAN-SP
Sintomáticos entre os infectados (20 a <40 anos)			
<1 ano - %	100	-	
20 a <40 anos - %	10	4,5 a 20	(24)
Sintomáticos que acessam serviços saúde (20 a <40 anos) - %	8,89		SINAN, IIER, valores assumidos
Letalidade (caso hospitalizado)			
<1 ano - %	4,98		SINAN
20 a <40 anos - %	-		
Casos ambulatoriais			
<1 ano - %	23,01		SINAN
20 a <40 anos - %	91,67		SINAN
Casos hospitalizados			
<1 ano - %	76,99	100	SINAN
20 a <40 anos - %	8,33		IIER

Tabela 27 – Continuação

	Base	Análise de sensibilidade	Fonte
Expectativa de vida em 2015	75,5		IBGE
Custos diretos (R\$ de 2015)			
<1 ano			
Assistência ambulatorial	38,05		SIGTAP, BPS
Assistência hospitalar	965,83	903,96 – 1476,11	SIGTAP, BPS, SIH
Diagnóstico laboratorial	32,73	82,65	SINAN, IAL
Investigação epidemiológica	52,93	127,23	SINAN, IAL, valores assumidos
20 a <40 anos			
Custos diretos (R\$ de 2015)			
Assistência ambulatorial	37,48		SIGTAP, BPS
Assistência hospitalar	927,59	252,18 – 1114,74	SIGTAP, BPS, SIH
Diagnóstico laboratorial	28,62	62,85	SINAN, IAL
Investigação epidemiológica	65,07	138,55	SINAN, IAL, valores assumidos
Dados da vacina			
Cobertura vacina - %	40,00	20 – 80	Valores assumidos
Efetividade - %	75,00	-	
Custo da vacina - R\$ de 2015	21,72		DVImuni/CVE
Custo da aplicação - R\$ de 2015	4,64		(103)
Taxa de desperdício	5%		

4.4.2. Análise do modelo: caso-base

Na ausência do programa de vacinação de adultos aos 20 anos de idade com dTpa, ocorreriam 414.504 infecções entre adultos, sendo 41.450 sintomáticos e 3.687 procurariam serviço de saúde, em 10 anos. Entre os lactentes, tal situação resultaria em 17.875 casos de coqueluche e 685 óbitos (Tabela 28).

Na estratégia de vacinação de adultos com dTpa, ocorreriam 279.169 infecções entre adultos em 10 anos, sendo 27.917 sintomáticos e 2.483 procurariam serviços de saúde. Com esta estratégia de vacinação, ocorreriam 12.108 casos de coqueluche entre lactentes em 10 anos, correspondendo a redução de 47,6% no número de casos. Ocorreriam 464 óbitos, o que corresponde a uma redução de 32,3% no número de mortes e 16.363 anos de vida salvos (Tabela 28).

Tabela 28 – Estimativas de impacto da vacinação de adultos aos 20 anos de idade com dTpa na epidemiologia da coqueluche no Brasil, na população menor de um ano e de 20 a <40 anos de idade, na perspectiva do sistema de saúde, no ano base de 2015

Variável	Estratégia atual ¹	Vacinação de adultos ²
Nº total de infectados entre adultos	414.504	279.169
Nº total de infecções evitadas em adultos		135.335
Nº total de adultos sintomáticos	41.450	27.917
Nº total de casos sintomáticos em adultos evitados		13.533
Nº total de adultos que procurariam serviço de saúde	3.687	2.483
Nº total de adultos que deixariam de procurar serviço de saúde		1.204
Nº total de lactentes com coqueluche	17.875	12.108
Nº total de casos evitados em lactentes		5.767
Nº total de óbitos de lactentes	685	464
Nº total de óbitos evitados		221

¹ Estratégia atual: não vacinação de adultos com dTpa.

² Dose de dTpa aos 20 anos de idade, assumindo cobertura vacinal de 40%, efetividade de 75 e efeito rebanho sobre a população menor de um ano de idade.

A incidência da doença entre adultos e lactentes em 10 anos é representada na Gráfico 4 e Gráfico 5, respectivamente. São consideradas a ausência de vacinação (cobertura vacinal = 0%), cobertura vacinal do caso base (40%) e as coberturas da análise de sensibilidade (20 e 80%).

Gráfico 4 – Incidência de coqueluche entre adultos com idade de 20 a <40, no Brasil, em um período de 10 anos, considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%

Gráfico 5 – Incidência de coqueluche entre lactentes menores de um ano de idade, no Brasil, em um período de 10 anos, considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%

A Tabela 29 apresenta do número consolidado de casos, mortes, anos de vida perdidos e do custo total (custo de tratamento da doença e do programa de vacinação) que ocorreriam com o programa de vacinação universal de adultos com dTpa e com a continuidade da estratégia atual de vacinação de vacinação com dT, para período de 10 anos, na perspectiva do sistema de saúde e considerando taxa de desconto de 5%.

O custo do programa nacional de vacinação de adultos com dTpa, acumulado para o período, foi de R\$327.037.264. Com a implantação do programa de vacinação universal, o custo do sistema de saúde relacionado aos custos diretos médicos (assistência ambulatorial e hospitalar, diagnóstico laboratorial específico e vigilância epidemiológica) seriam reduzidos em 28,7% (de R\$12.477.273,86 para R\$8.897.514,30).

Tabela 29 – Estimativas de impacto da vacinação de adultos aos 20 anos de idade com dTpa na epidemiologia e custos da coqueluche no Brasil, na população menor de um ano e de 20 a <40 anos de idade, nas perspectivas do sistema de saúde, no ano base de 2015, considerando taxa de desconto de 5%

Variável	Estratégia atual ¹	Vacinação de adultos ²
Impacto da doença		
Nº total de casos sintomáticos de coqueluche	47.038	33.428
Nº total de casos que demandaram assistência à saúde	17.096	12.184
Nº total de casos que deixariam de procurar serviço de saúde		4.912
Nº de casos ambulatoriais	5.941	4.228
Redução no número de casos ambulatoriais – %		28,8
Nº de casos hospitalizados	11.155	7.956
Redução no número de casos hospitalizados – %		28,7
Nº de total de mortes	543	388
Nº total de mortes evitadas		155
Redução no número de mortes – %		28,5
Nº de anos de vida perdidos	40.212	28.682
Redução no número de anos de vida perdidos – %		28,7
Custo²		
Custo total de tratamento da doença ²	12.477.273,86	8.897.514,30
Custo do tratamento evitado		3.579.759,56
Redução nos custos da doença, %		28,7
Custo do programa de vacinação de adultos ³		327.037.263,91
Custo incremental da estratégia de vacinação de adultos com dTpa		335.934.778,21

¹ Estratégia atual: não vacinação de adultos com dTpa.

² Dose de dTpa aos 20 anos de idade, assumindo cobertura vacinal de 40%, efetividade de 75 e efeito rebanho sobre a população menor de um ano de idade.

³ É o somatório dos custos de tratamento hospitalar, tratamento ambulatorial, exames diagnósticos e investigação epidemiológica, na perspectiva do sistema de saúde.

⁴ Custo da intervenção, no caso da estratégia de vacinação universal, inclui o custo da compra de 1 dose da vacina (R\$21,72), custo de administração (R\$ 4,64 por dose) e desperdício de 5% da vacina, assumindo cobertura vacinal de 40%, e efetividade de 75%.

As razões incrementais de custo por caso e morte evitados e por ano de vida salvo, na perspectiva do sistema de saúde, estão apresentadas na Tabela 30.

Tabela 30 – Razões de custo-efetividade incrementais para o caso base nas perspectivas do Sistema de Saúde, Reais de 2015

Razões de Custo-efetividade incrementais (RCEI)	Valor – R\$
	65.838,69
Custo/caso evitado	2.076.024,38
Custo/morte evitada	28.054,38
Custo/ano de vida ganho	

4.4.3. Análise de sensibilidade

Os resultados das análises univariadas e multivariadas estão apresentadas na Tabela 31.

Dos seis parâmetros variados nas análises univariadas, as razões de custo-efetividade incrementais foram mais sensíveis à variação na incidência da doença. Foi observada a redução de 73,9% no custo por ano de vida ganho considerando a alta incidência da doença entre lactentes registrada no ano de 2014 (217,2/100.000). Por outro lado, ao variar a incidência entre lactentes para os baixos níveis registrados em 2002 (7,38/100.000), chegou-se a RCEI 7,2 vezes maior.

A variação dos demais parâmetros resultou em baixo impacto na RCEI. A redução da cobertura vacinal para 20% resultou na redução de 14,52% no custo do ano de vida ganho.

Na análise multivariada, o melhor cenário – incidência de lactentes de 2014 (217,2 por 100.000), 20% de sintomáticos entre os infectados com idade de 20 a <40 anos, cobertura vacinal de 20%, 100% de hospitalização entre lactentes, custo da hospitalização de 90% e PCR disponível em todo o Brasil – resultou na redução de 98,3% na RCEI. O pior cenário – incidência de 2002 (217,2 por 100.000), 4,5% de sintomáticos entre os infectados com idade de 20 a <40 anos, custo da hospitalização de 10% – resultou um aumento de sete vezes na RCEI.

Na ausência de efeito rebanho, apenas casos adultos seriam evitados. Como os óbitos acontecem apenas entre casos menores de um ano de idade, a vacinação de adultos não preveniria óbitos e não haveria anos de vida salvo. Logo, não seria possível calcular RCEI por ano de vida salvo. A razão de custo-efetividade seria R\$384.914,26/caso evitado.

Tabela 31 – Resultados das análises de sensibilidade – impacto da variação de parâmetros chaves na razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por ano de vida ganho, nas perspectivas do Sistema de Saúde, em Reais de 2015

Univariadas (parâmetros)	Valores em R\$
Caso base	<u>28.054,38</u>
Baixa incidência¹	203.056,33
Alta incidência²	7.318,68
Cobertura vacinal de 20%	23.978,40
Cobertura vacinal de 80%	36.885,77
Proporção de hospitalização de 100% ente lactentes	21.541,14
Custo da assistência hospitalar (Percentil 10)	28.075,32
Custo da assistência hospitalar (Percentil 90)	27.914,77
PCR para coqueluche disponível em todo Brasil	28.002,67
Sintomáticos entre os infectados de 20 a <40 anos de idade – 4,5%	28.062,70
Sintomáticos entre os infectados de 20 a <40 anos de idade – 20%	28.039,26
Multivariadas	
Melhor cenário²	479,42
Pior cenário³	<u>203.083,12</u>

¹ Incidência de 2002 (7,38 por 100.000)

² Incidência de lactentes de 2014 (217,2 por 100.000).

² Melhor cenário: incidência de lactentes de 2014 (217,2 por 100.000), 20% de sintomáticos entre os infectados com idade de 20 a <40 anos, cobertura vacinal de 20%, 100% de hospitalização entre lactentes, custo da hospitalização de 90%, PCR em todos os estados.

³ Pior cenário: incidência de 2002 (7,38 por 100.000), 4,5% de sintomáticos entre os infectados com idade de 20 a <40 anos, custo da hospitalização de 10%.

4.4.4. Horizonte temporal de 200 anos

A Gráfico 6 e a Gráfico 7 apresentam a incidência da coqueluche em 200 anos entre adultos e lactentes, respectivamente, em cenário de incidência média (2015) e a considerando a ausência de vacinação (cobertura vacinal = 0%), cobertura vacinal do caso base (40%) e as coberturas da análise de sensibilidade (20 e 80%). Haveria queda de incidência da doença nas primeiras duas décadas com as três coberturas vacinais nas duas faixas etárias. A prevalência continuaria caindo até próximo de zero com as coberturas vacinais de 40 e 80%. Com a cobertura de 20%, as prevalências oscilariam até atingir estabilidade, tanto entre adultos quanto entre lactentes.

Gráfico 6 – Incidência de coqueluche entre adultos com idade de 20 a <40 anos, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário de incidência média (referência 2015) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%

Gráfico 7 – Incidência de coqueluche entre lactentes menores de um ano de idade, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário de incidência média (referência 2015) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%

Em um cenário de baixa incidência (2002), as incidências chegariam a zero com as coberturas vacinais de 20, 40 e 80%, tanto para adultos quanto para lactentes (Gráfico 8 e Gráfico 9).

Gráfico 8 – Incidência de coqueluche entre adultos com idade de 20 a <40 anos, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário de incidência baixa (referência 2002) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%

Gráfico 9 – Incidência de coqueluche entre lactentes menores de um ano de idade, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário de incidência baixa (referência 2002) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%

No cenário que considera alta incidência (2014), as incidências oscilariam com as três coberturas vacinais (20, 40 e 80%) e estabilizariam no longo prazo (Gráfico 10 e Gráfico 11).

Gráfico 10 – Incidência de coqueluche entre adultos com idade de 20 a <40 anos, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário de incidência alta (referência 2014) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%

Gráfico 11 – Incidência de coqueluche entre lactentes menores de um ano de idade, no Brasil, em um período de 200 anos, em cenário de incidência alta (referência 2014) e considerando a ausência de vacinação e vacinação de adultos com dTpa aos 20 anos de idade, com coberturas vacinais de 20, 40 e 80%

5. DISCUSSÃO

Houve um aumento considerável na incidência da coqueluche no ESP de 2011 a 2014, apesar da alta cobertura vacinal da terceira dose de DTP entre as crianças no primeiro ano de vida. Os anos anteriores a 2011 são caracterizados por baixa incidência juntamente com as altas coberturas vacinais no primeiro ano de vida. Em 2015, a incidência de coqueluche caiu para níveis próximos aos níveis pré-epidêmicos. O que foi observado no ESP é muito semelhante ao que se observou em todo o país no mesmo período (25, 48).

O aumento da incidência da coqueluche já é observado nos Estados Unidos, por exemplo, desde o final dos anos de 1980 e durante a década de 90 (7), quando, além do aumento da incidência geral da doença, destacou-se o aumento da importância dos adultos entre os casos de coqueluche (7, 24). Durante a década de 2000, o aumento da incidência da coqueluche se torna mais importante, destacando-se nesse momento a ocorrência da doença entre adolescentes (24).

O aumento da incidência da coqueluche em países como o Brasil chama a atenção da comunidade internacional. Pesquisadores de países desenvolvidos já discutiam o ressurgimento da coqueluche há quase duas décadas. Várias hipóteses foram consideradas (6, 7, 51). A hipótese predominante para explicar as recentes mudanças na epidemiologia da coqueluche é a menor efetividade e menor duração da proteção das vacinas pediátricas acelulares de coqueluche, quando comparadas com as vacinas de células inteiras (6, 158). A imunidade mais curta entre os vacinados com vacinas acelulares faz deles suscetíveis em uma faixa etária mais jovem (6,

158). A queda de imunidade aumenta o número de suscetíveis e, conseqüentemente, aumenta a circulação da *B. pertussis* entre os adolescentes e os adultos jovens, que são a fonte de infecção para os que não estão completamente imunizados (6, 54, 56). Entretanto, no Brasil, vacinas de células inteiras estão no calendário vacinal do PNI. Em 2015, apenas 1,4% das crianças receberam vacinas acelulares (108). Outros países da América Latina, como Argentina, Colômbia e Chile também registraram ressurgimento da coqueluche apesar de usarem vacinas de células inteiras nos seus calendários vacinais (25). Então, o aumento da incidência da coqueluche observado nesses países nos últimos anos deve ter outras explicações.

A análise dos dados paulistas, assim como análises prévias dos dados nacionais (48), mostraram que lactentes com idade inferior a um ano foram os mais acometidos pela coqueluche, principalmente os menores de dois meses, que não tinham recebido nenhuma dose da vacina. Este grupo etário normalmente apresenta as manifestações clínicas típicas da doença, concentrando os casos graves, com alta taxa de hospitalização e alta letalidade, e é um marcador confiável da transmissão em atividade (39-41). Por outro lado, crianças mais velhas, adolescentes e adultos apresentam sintomas mais leves, similares a outras infecções, tornando o diagnóstico da coqueluche mais difícil (16, 39). Foi observado aumento na incidência da coqueluche em todas as faixas etárias durante os anos epidêmicos no ESP (2011 a 2014). Entretanto, o aumento foi proporcionalmente maior nas faixas etárias mais velhas, quando comparado ao observado nos lactentes.

No ESP, o aumento proporcional de casos aconteceu entre os pré-escolares (1 a <5 anos), crianças em idade escolar (5 a <10 anos) e adultos (20 anos ou mais). Já os adolescentes (10 a 20 anos) não ganharam importância durante a epidemia (Tabela

7). Considerando que a maioria dos casos registrados durante a epidemia de 2011 e 2014 eram lactentes menores de um ano e que a proporção de casos entre adultos, que normalmente transmite aos lactentes (40, 42-46), aumentou nesse período, é possível considerar que a *Bordetella pertussis* tenha circulado livremente entre os adultos e vários casos aconteceram sem que fossem registrados pela vigilância epidemiológica.

Aumento da ocorrência de casos em adultos é plausível no Brasil. O país passou a registrar altas coberturas vacinais de coqueluche a partir dos anos 90 (23, 48). As crianças nascidas nesse período cresceram imunizadas contra a doença. Estudos registram que as vacinas de células inteiras, usadas no país, chegam a proporcionar proteção por até 12 anos (16). Por haver um reforço vacinal entre 4 e 6 anos de idade (23), as crianças vacinadas com vacinas de células inteiras passam boa parte de sua adolescência protegidas. Isso pode justificar o não aumento da proporção de casos em adolescentes observados no ESP (Tabela 7).

As altas coberturas vacinais atingidas durante os anos de 1990 com uma vacina que garante proteção até meados da adolescência proporcionou as baixas incidências registradas durante os anos 2000 (23, 48). A doença parou de circular entre os pré-escolares, o que diminuiu sua circulação na população em geral. Porém a coorte vacinada durante os anos de 1990 tornou-se adulta na década de 2010. Devido à queda de imunidade da vacina de células inteiras, os adultos vacinados na infância passaram a ser suscetíveis à doença. Com o tempo, a população de adultos foi sendo preenchida por pessoas suscetíveis até atingir um determinado limiar, o que pode ter permitido a explosão da incidência a partir de 2011. Adultos infectados transmitem a bactéria para os menores de um ano suscetíveis, que ficam doentes e são detectados

pela vigilância. Esta pode ser uma das causas da epidemia de 2011 a 2014. O aumento progressivo dos infectados até 2014 pode ter levado a um esgotamento de suscetíveis adultos, levando à queda da incidência em 2015. Logo, a epidemia observada pode ser resultado do comportamento cíclico da doença, que foi alterado pelas altas coberturas vacinais na infância. As crianças vacinadas continuam chegando suscetíveis à fase adulta, o que pode estar alimentando a população com novos suscetíveis. Por isso, ainda há a possibilidade de se atingir novamente um limiar de suscetíveis, a ponto de resultar em novo pico epidêmico. Com isso, o futuro epidemiológico da coqueluche é incerto.

O comportamento cíclico da coqueluche já foi observado em vários países. O intervalo entre os picos de maior incidência pode variar de 2 a 5 anos. Dados do Brasil mostraram picos menores de incidência nos anos 1997-1998, 2004-2005 e 2007-2008 (48).

A epidemia observada no Brasil se assemelha ao que foi observado nos EUA durante os anos 90. Nesse país, a vacina DTP foi introduzida no final dos anos 40, a cobertura vacinal subiu nas décadas subsequentes e em 1976 foram notificados apenas 1.100 caso em todo o país, o menor número registrado em toda a história (7). Porém, registrou-se aumento significativo da incidência de coqueluche durante os anos de 1990, com aumento significativo de casos entre os maiores de 15 anos de idade (7, 24).

A introdução das vacinas acelulares durante os anos de 1990 é um fator relevante para a epidemiologia da coqueluche nos países desenvolvidos (7, 24). Com menor tempo de proteção, as crianças vacinadas iniciam a adolescência já

suscetíveis. Além disso, conforme demonstrado em estudos recentes, as vacinas acelulares não garantem proteção de mucosa (51). O indivíduo vacinado não adoece, mas pode se infectar e transmitir a bactéria (51). A partir da segunda metade da década de 2000 e, principalmente, na década de 2010, várias epidemias foram registradas em países desenvolvidos (159-161). A principal faixa etária acometida foi de crianças e adolescentes de 9 a 16 anos (1). Tal padrão não foi observado no ESP. Sendo assim, não é possível considerar que a epidemia de coqueluche de 2011 a 2014 no Brasil e o perfil epidemiológico observado nas últimas duas décadas nos países desenvolvidos que usam vacinas acelulares para as crianças são comparáveis.

Os dados estudados do ESP, baseados na vigilância epidemiológica e na análise descritiva, ajudaram a identificar os vários elementos que possam ter contribuído para as mudanças na epidemiologia da coqueluche em um estado com uso universal de vacinas de células inteiras. Além do comportamento cíclico da doença, outros fatores podem ter contribuído com a epidemia observada no ESP e no Brasil.

De 2006 a 2012, a proporção de municípios brasileiros com 95% de cobertura vacinal de DTP caiu de 83% para 55%. Um estudo que analisou os dados de notificação de coqueluche de todo o país encontrou uma correlação entre baixa cobertura vacinal e maior incidência da doença nos anos pré-epidêmicos (2007 – 2011), mas essa correlação não foi observada durante os anos epidêmicos (2012 – 2014) (48). A correlação de cobertura vacinal e incidência da doença não foi analisada para o ESP, que mostrou alta cobertura vacinal de DTP com baixa homogeneidade na maioria dos anos.

Esse aumento de incidência também pode estar relacionado ao aumento do conhecimento sobre a coqueluche entre os profissionais de saúde, aumento da sensibilidade do diagnóstico com a introdução do PCR e melhora na vigilância epidemiológica da doença. Casos em faixas etárias mais velhas são normalmente subdiagnosticados devido à ausência de sintomas típicos (6, 39). A subnotificação é um problema em sistemas de vigilância, mas a baixa proporção de casos confirmados entre os casos suspeitos em 2015 sugere que o maior conhecimento sobre a doença ainda permanece.

Após a introdução do PCR para o diagnóstico de coqueluche no ESP em 2009, a proporção de casos confirmados entre os casos suspeitos aumentou em 2010 e 2011, mas retornou para os níveis anteriores nos anos de 2012 a 2014 e caiu em 2015. O novo método diagnóstico pode ter contribuído para o aumento da especificidade na detecção de casos de coqueluche entre 2011 e 2014. A disponibilidade de um novo método diagnóstico pode ter estimulado os profissionais de saúde a pensar sobre a doença. Mas os dados sugerem que a introdução do PCR não influenciou a sensibilidade geral da vigilância epidemiológica. A incidência da coqueluche caiu no ano de 2015, preservando as proporções de casos entre crianças menores de um ano e nas faixas etárias mais velhas observadas durante os anos epidêmicos (2011 a 2014).

A letalidade da coqueluche variou entre 2001 a 2015 sem obedecer qualquer padrão. No período epidêmico, a letalidade entre os menores de um ano de idade foi de 2,49% no ESP. Nos EUA, a letalidade entre os menores de 6 meses de idade é inferior a 1% (162).

A alta incidência da coqueluche observada entre 2011 e 2014 e a alta letalidade observada entre os lactentes levou à introdução da vacina dTpa no Brasil em novembro de 2014. Está indicada uma dose para mulheres com 20 semanas ou mais de gestação, em todas as gestações. Também está recomendada a vacinação de profissionais de saúde que trabalham em berçários, unidades neonatais, alojamentos conjuntos e salas de parto, com reforço a cada 10 anos. A cobertura vacinal em gestantes atingiu 61% no ESP em 2015.

No ESP, queda não significativa na proporção de casos em lactentes menores de dois meses de idade foi observada em 2015, enquanto aumento estatisticamente significativo na proporção de lactentes com idade de 6 a 11 meses foi observado no mesmo ano. Isto sugere um impacto da vacinação de gestante nos lactentes menores de dois meses. Porém, a vacinação de gestantes não pode explicar a queda no número de casos em todas as faixas etárias, uma vez que não é esperada proteção de rebanho com essa estratégia, considerando o número de vacinados.

Um estudo tipo caso-controle realizado nas regiões metropolitanas de São Paulo e Campinas e na região de Sorocaba mostrou que a vacinação de gestantes com dTpa teve efetividade de 75%² na proteção de lactentes menores de dois meses de idade. Outros estudos também mostraram alta efetividade da estratégia (99, 100).

O estudo de custo-efetividade da vacinação de gestantes no Brasil é apresentado no ANEXO A (48). Este é o único estudo de avaliação econômica da vacina dTpa realizado em país em desenvolvimento. A vacinação de gestantes mostrou-se uma intervenção custo-efetiva na prevenção de casos e óbitos. O ano base

² Id., *ibid*, p.73

foi o ano de 2011, primeiro ano da epidemia no país (25, 48). Na análise de sensibilidade, a estratégia mostrou-se altamente custo efetiva com a incidência mais alta, como a apresentada nos anos de 2013 e 2014.

A vacinação de gestantes foi introduzida primeiramente nos Estados Unidos, em 2011 e no Reino Unido em 2012, antes de ter eficácia demonstrada, devido ao aumento da incidência da doença nestes países. A primeira avaliação econômica foi publicada em 2010, quando muitos países relataram aumento da coqueluche entre lactentes (25, 48, 163). A incidência da coqueluche foi um dos parâmetros que mais influenciaram os resultados das avaliações econômicas da vacinação de gestantes (134, 142). Por ser efetiva e ter mostrado um bom desempenho nas avaliações econômicas, a vacinação de gestantes se tornou a principal estratégia de vacinação de adultos contra coqueluche para proteger os lactentes.

Além da vacinação de gestantes, alguns países introduziram a estratégia *cocooning* para o controle da coqueluche em menores de um ano. *Cocooning* foi introduzido no início da década de 2000 nos países desenvolvidos, como Austrália, França, Alemanha e EUA (13), e a primeira avaliação econômica dessa estratégia foi publicada em 2004 (143). Os estudos descreveram diferentes formas de se formar o casulo de proteção no entorno dos lactentes, considerando vacinar a mãe, pai e demais contatos logo após o parto ou vacinar o pai e demais contatos ainda durante a gestação e a mãe imediatamente após o parto. Além de diferença na definição de *cocooning*, houve variação de performance da estratégia entre os estudos. Há evidências que o *cocooning* é ineficiente para reduzir hospitalizações e óbitos entre lactentes em locais com baixa incidência de coqueluche. No Canadá, em uma localidade com 57 hospitalizações por coqueluche por 100.000 habitantes e risco de

transmissão dos pais para os lactentes de 35%, seria necessário vacinar mais de 10.000 pessoas para prevenir uma hospitalização e, pelo menos, um milhão para prevenir um óbito entre lactentes menores de um ano de idade (90). Nos EUA, um estudo sobre a vacinação dos pais no pós-parto não mostrou qualquer tipo de benefício com essa estratégia (164).

O *cocooning* demanda múltiplas doses de vacinas para pais e demais membros da família, que não são facilmente acessíveis para a vacinação, o que torna a estratégia mais difícil do ponto de vista logístico, dificultando o alcance de coberturas vacinais altas, e é de alto custo (13). A falha do *cocooning* pode estar associada ao fato de as vacinas acelulares protegerem da doença, mas não impedirem a infecção (51). Se o vacinado pode transmitir, o casulo protetor em torno do lactente deixa de existir. Por outro lado, a vacinação de gestantes é mais simples, por requerer uma única dose para proteger o lactente nos primeiros meses de vida e pelo fato do pré-natal deixar as mães próximas ao serviço de saúde. Além disso, a vacinação de gestantes confere proteção direta ao recém-nascido.

A vacinação de gestante já está disponível no Brasil. Coqueluche em adolescentes não se mostrou um problema no ESP, como foi em países desenvolvidos. *Cocooning* mostrou um desempenho ruim, conforme apresentado em trabalhos realizados em outros países. A vacinação de adultos, que evitasse a doença e, principalmente, a infecção nessa faixa etária, resultando em proteção de rebanho para as outras faixas etárias, se apresentou como estratégia a ser avaliada na realidade brasileira. Os resultados da análise mostraram que um programa nacional de vacinação universal de adultos com dTpa teria algum impacto na epidemiologia da doença no Brasil se for considerado efeito rebanho. Considerando cenário com

média incidência (incidência inicial em menores de um ano de 53,85/100.000, como registrado em 2015), cobertura vacinal de 40% e efetividade de 75%, a estratégia levaria à redução de 47,6% no número de casos de coqueluche entre os lactentes <1 ano de idade e à redução de 32,3% no número de mortes nessa faixa etária.

A razão de custo-efetividade incremental foi R\$28.054,38/AVS, na perspectiva do sistema de saúde. Conforme estimativas do *Centre for Health Economics* da Universidade de York, Inglaterra, o limiar de custo efetividade brasileiro em 2015 seria de R\$19.325,33 (105, 106, 165). Portanto, a vacinação universal de adultos com dTpa não pode ser considerada uma intervenção custo-efetiva na perspectiva do sistema de saúde, mesmo considerando a proteção de rebanho no modelo.

A primeira avaliação econômica da vacina dTpa foi publicada em 2002, quando houve aumento significativo da incidência da doença entre lactentes não vacinados, adolescentes e adultos em países desenvolvidos. Também foi o período em que surgiram as novas estratégias de vacinação para as faixas etárias mais velhas (54, 141). A vacinação de adolescentes e adultos foram as primeiras estratégias introduzidas em países desenvolvidos, como Austrália, Canadá, França, Alemanha e Estados Unidos (13). Também foram as estratégias avaliadas nas primeiras avaliações econômicas.

De forma geral, esses estudos anteriores encontraram RCEI favoráveis para a vacinação de adolescentes e adultos, principalmente para a vacinação de adolescentes. Pressupostos assumidos quanto à cobertura vacinal, correção da

subnotificação e a proteção de rebanho foram determinantes para os resultados favoráveis à vacinação de adolescentes e adultos nos diferentes estudos revisados.

No que se refere à cobertura vacinal em adultos no Brasil, os dados de cobertura vacinal de dT entre os adultos não estão disponíveis no *website* do Ministério da Saúde (108). Segundo dados da DvImuni/CVE, cerca de um terço dos adultos está com a vacinação de dT em dia. A cobertura vacinal de dTpa entre gestantes em 2015 foi de 40,36% no Brasil e 61,05% no ESP, em 2015 (108). Diante desses dados, foi assumido para o caso base a cobertura de 40% na vacinação de adultos com dTpa. Embora tal cobertura seja maior que a cobertura atual estimada de dT, é conservadora perto do que foi assumido por outras avaliações econômicas da vacinação de adolescentes e adultos com dTpa. Algumas avaliações econômicas de adolescentes e adultos superestimaram a cobertura vacinal, chegando a 96%, o que contribuiu com o bom desempenho das estratégias. A cobertura vacinal entre adolescentes e adultos é baixa para diversas vacinas na maioria dos países. Nos Estados Unidos, a cobertura vacinal de dTpa entre adultos de 19 a 64 anos foi de 24,7% em 2014-2015 (166). De acordo com o consórcio *Vaccine European New Integrated Collaboration Effort*, a cobertura vacinal de dT em adultos variou de 61% a 74% em 2010-2011 (60).

Na análise de sensibilidade, o desempenho da estratégia foi melhor com cobertura vacinal de 20%, embora a RCEI encontrada ainda seja superior ao limiar de custo efetividade estimado para o Brasil (165). Dois fatores podem justificar tal resultado. Primeiro, o número de adultos vacinados com coberturas maiores resulta em maior custo da estratégia de vacinação, que supera os benefícios atingidos com os casos evitados nos menores de um ano. Segundo, o horizonte temporal foi muito

curto. Ao observar a incidência da doença em 200 anos (Gráfico 6 e Gráfico 7), observa-se que as coberturas de 40 e 80 se estabilizam em uma incidência próxima a zero, enquanto a cobertura de 20% se estabiliza com uma incidência de aproximada de 1,5/100.000 para lactentes e adultos. Então, cobertura de 20% poderia ter um desempenho econômico desfavorável frente às coberturas de 40 ou 80% se considerado um horizonte temporal maior.

A subnotificação da coqueluche foi um problema para as avaliações econômicas envolvendo a vacinação de adolescentes e adultos (123, 135, 136, 138, 139). Os casos confirmados de adolescentes e adultos e notificados pela vigilância não representam a totalidade de infectados ou sintomáticos dessas faixas etárias. A maioria dos infectados são assintomáticos (24). Quando manifestam sintomas, a doença normalmente é branda e inespecífica (16, 39). Casos assintomáticos contribuem para a dinâmica de transmissão da doença. Poucos infectados procuram serviços de saúde. Quando procuram, muitas vezes o diagnóstico não é feito. Por isso, a maioria dos casos de coqueluche em adultos passa despercebida para o sistema de vigilância e a incidência registrada é baixa nessa faixa etária. Os casos leves, embora possam resultar na utilização de serviços de saúde, muitas vezes não são diagnosticados e notificados (16, 39). Muitos estudos de custo-efetividade de adolescentes e adultos levaram em consideração a subnotificação, aumentando de 2,5 a 600 vezes a incidência detectada pela vigilância epidemiológica. Estudos de inquérito sorológico, captura e recaptura, dados de vigilância intensificada e dados assumidos pelos autores foram fontes para os fatores de correção. As maiores correções (de 200 a 660 vezes) basearam-se em um inquérito sorológico na população geral (não sintomáticos) de 3 a 70 anos da Holanda (104). Foi observada

soroprevalência de 6,6%, sendo que houve maior concentração de casos entre adultos e apenas 0,01% de casos foram notificados (104). Já inquéritos sorológicos entre sintomáticos, vigilância intensificada pelo uso da sorologia e correção assumida pelos autores chegaram a fatores de correção menores (até 9 vezes). O aumento da incidência decorrente da correção da subnotificação teve impacto positivo na performance das estratégias avaliadas (123, 135, 136, 138, 139).

Em 2015, foram registrados 56 casos de coqueluche com idade de 20 a <40 anos no ESP, o que corresponde a incidência de 0,18/100.000. No mesmo ano, foram registrados 339 casos menores de um ano de idade, o que corresponde a incidência de 53,85/100.000. Considerando que a transmissão de coqueluche para lactentes normalmente ocorre a partir de adultos (pai, mãe, avós, etc) (40, 42-46), é possível afirmar que há subnotificação da doença em adultos e os dados de vigilância da doença nessa faixa etária não poderiam ser utilizados no modelo.

A alternativa encontrada para superar a subnotificação de adultos, para a avaliação econômica desta tese, foi usar o número de casos em menores de um ano no ESP para estimar a força de infecção em adultos no modelo e, consequentemente, o número de infectados nessa faixa etária, assumindo que cada caso em lactente resulta da transmissão de um adulto infectado. A incidência em lactentes registrada pela vigilância é mais próxima da incidência real de infectados nessa faixa etária, uma vez que a doença é mais típica e grave nos menores de um ano de idade. O ESP é o estado que mais notifica coqueluche e tem um sistema de vigilância mais sensível por conta de sua rede de saúde mais estruturada e o por contar com PCR como ferramenta diagnóstica (9).

Considerando o número de casos da doença em menores de um ano de idade, em 2015 no ESP, o modelo encontrou 37.682 adultos com idade de 20 a <40 anos infectados em todo o Brasil. Isto é 178 vezes superior ao número de casos confirmados nessa faixa etária no país (212 casos) (108).

A partir do número de adultos infectados, foi assumido que 10% manifestaria sintomas. Destes, 8,89% procurariam serviço de saúde. Outras avaliações econômicas consideraram a existência de casos assintomáticos contribuindo com a transmissibilidade no modelo (126, 129, 130, 135, 136). Porém, a maioria dos estudos de avaliação de vacinação de adolescentes e adultos com dTpa atribuiu custos com serviços ou insumos em saúde para todos os infectados dessas faixas etárias (123, 125, 131, 138, 139, 144). Ao assumir isso, os estudos superestimaram o custo total de tratamento da doença e favoreceram o desempenho econômico das estratégias de vacinação, o que ajuda a justificar os resultados favoráveis encontrados em boa parte das avaliações econômicas.

O número estimado de casos em adultos com idade de 20 a <40 anos que procurariam serviço de saúde (368 casos) foi 57,6% superior ao número de casos notificados pela vigilância (212 casos) (108). O número derivado do modelo pode estar subestimado, frente a dificuldade de diagnóstico da coqueluche. Na análise de sensibilidade, ao aumentar a proporção de sintomáticos entre os adultos infectados, de 10% para 20%, não houve impacto significativo na RCEI. Isto se deve à baixa importância que o caso adulto têm no custo total de tratamento da doença.

Apesar da correção, o número de adultos infectados gerado pelo modelo pode estar subestimado. Primeiro, pode haver subnotificação da doença também em

menores de um ano de idade. Enquanto o número de casos confirmados nessa faixa etária registrados no SINAN-SP foi 339, em 2015, o número de casos suspeitos foi de 2.852 no mesmo ano. Muitas vezes os casos não são diagnosticados por conta do prolongado tempo de sintomas, erros na coleta de *swab* de orofaringe para exames e uso prévio de antibióticos (39). Subestimar a incidência nos menores de um ano levaria a subestimativa da força de infecção em adultos no modelo. Segundo, a força de infecção da coqueluche na transmissão entre os adultos pode ser superior à força de infecção da doença na transmissão de adultos para lactentes. Finalmente, outras faixas etárias participam da dinâmica da doença, mas não foram incluídas no modelo.

Na análise de sensibilidade, ao considerar a incidência registrada em 2014, ano que registrou maior número de casos da doença desde 2001, chegou-se a uma RCEI de R\$7.318,68/AVS, na perspectiva do sistema de saúde, e a vacinação de adultos com dTpa poderia ser considerada custo-efetiva, assumindo a existência de proteção de rebanho. Nesse cenário, aumentou não apenas o número de casos de adultos, mas também os casos em menores de um ano de idade, que contribuem de forma significativa para o custo total de tratamento da doença.

Além de permitir aprimorar as estimativas de incidência da doença entre adultos, o modelo dinâmico foi importante para incluir a proteção de rebanho no cenário brasileiro. O objetivo de se vacinar adultos neste estudo era proteger indiretamente os menores de um ano. Para isso, não seria possível usar um modelo estático, como foi usado na avaliação de custo-efetividade da vacinação de gestantes (árvore de decisão) (ANEXO A) (103). Sendo assim, foi desenvolvido um modelo dinâmico para avaliar a vacinação de adultos, considerando que os lactentes seriam um grupo de suscetíveis inserido em uma realidade onde a doença ocorria livremente

entre adultos. A força de infecção dos adultos foi aplicada aos menores de um ano. Conforme explicado acima, a força de infecção dos adultos foi derivada do número de casos em menores de um ano, usando como padrão o ano de 2015. A incidência da doença nos menores de um ano neste ano já contava com a influência da vacinação de gestantes. Este é o único estudo que avaliou a vacinação de adultos em uma população em que já foi introduzida a vacinação de gestante.

A proteção indireta dos menores de um ano favorece o desempenho da estratégia. A proteção de rebanho se refere à proteção de indivíduos suscetíveis devido à diminuição da transmissão do patógeno. Isto acontece, por exemplo, quando uma alta proporção da população é vacinada e, por conta disso, cai a força de infecção. Modelos dinâmicos permitem projetar as mudanças nos padrões de transmissão, levando em conta a proteção de rebanho.

A maioria dos estudos que avaliaram vacinação de adolescentes ou adultos utilizou modelo dinâmico e considerou a existência de proteção de rebanho (123, 125, 126, 130, 133, 135, 136, 138, 139, 141, 146). Três utilizaram modelos estáticos e incluíram proteção de rebanho como um fator de correção sobre a incidência da doença. Adolescentes e, principalmente, adultos são a principal fonte de infecção para lactentes (13, 40, 42-46). A vacinação dessas faixas etárias teria melhor desempenho se a proteção de rebanho fosse considerada, uma vez que o número de casos evitados seria maior.

A vacinação de adultos mostrou-se efetiva na redução da incidência da doença em populações vacinadas (167). Porém, o efeito observado é restrito aos vacinados e, de fato, não há evidências de impacto dessa vacinação na ocorrência de

casos entre lactentes (13). Estudos recentes mostraram que, além da curta duração da proteção, a proteção conferida pelas vacinas acelulares não impede a colonização pela *Bordetella pertussis* e a transmissão da mesma pelo vacinado. Enquanto a infecção natural e a imunização com vacinas de células inteiras resultam em resposta Th1 e Th17, a imunização com vacinas acelulares resulta em resposta majoritariamente Th2 (51). A resposta Th17 é uma descoberta recente, envolve células encontradas nos pulmões, mucosa intestinal e pele, e desempenha papel crítico na imunidade de mucosa e defesa do hospedeiro a diversos patógenos (51). Estudo com modelo animal mostrou que, embora as vacinas acelulares bloqueiem a ocorrência de casos sintomáticos, elas não bloqueiam a situação de portador da *Bordetella pertussis* e permitem a transmissão de indivíduos vacinados, infectados e assintomáticos, para não vacinados (51). Por isso, o uso das vacinas acelulares pode ser um dos responsáveis pela explosão da coqueluche nos países desenvolvidos a partir dos 2000s (51).

Ao não impedir a transmissão, as vacinas acelulares não resultam em proteção de rebanho. Na análise de sensibilidade, ao se retirar o efeito rebanho sobre os menores de um ano, nenhum óbito foi evitado e o custo para evitar um único caso foi R\$384.914,26.

As estimativas de custos mostraram pouco impacto sobre os resultados das RCEI nos estudos de vacinação de adultos anteriores. No estudo aqui apresentado a metodologia para o levantamento do custo do caso de coqueluche em menores de um ano de idade foi extraída do estudo de avaliação econômica da vacinação de gestantes com dTpa realizado no Brasil (ANEXO A) (103). Os dados de morbidade e uso de serviços de saúde extraídos do SINAN incluem casos atendidos em serviços

públicos e privados. Porém, o levantamento de custos em outros sistemas de informação do SUS (SIH/SUS, BPS e SIGTAP) registram apenas os custos de hospitalizações e os custos de insumos, medicamentos e procedimentos no SUS. No Brasil, 21,4% das hospitalizações e 32,6% das consultas médicas de menores de um ano acontecem em serviços privados (168). Uma vez que os custos dos serviços públicos tendem a ser menores que os custos dos serviços privados, os custos diretos evitados com a vacinação de adultos tendem a ser subestimados, resultando em RCEI maior. No entanto, a variação dos custos de hospitalização na análise de sensibilidade não alterou de forma significativa a RCEI.

Não há, até o momento, sistema de informação que sistematize dados de uso de serviços de saúde ambulatoriais ou de pronto-atendimento. Por isso, o uso de serviços de saúde por casos leves (ambulatoriais) foi assumido pelo autor, baseando-se na opinião de infectologistas. As escolhas feitas para o caso adulto (um hemograma e uma radiografia de tórax, além de duas consultas médicas e o antibiótico) foram apoiadas pelos resultados do estudo realizado no IIER.

A baixa taxa de hospitalização no IIER (8,33%), associada à baixa solicitação de exames e prescrição de medicamentos, corrobora a baixa gravidade da coqueluche em adultos, conforme observado na literatura (16, 24, 39). Foram observadas variações importantes nas manifestações clínicas e na assistência prestada aos casos adultos atendidos nesse serviço. Além disso, muitos pacientes referiram procura anterior de serviço de saúde não especializado, indicando a baixa sensibilidade para a suspeita de coqueluche em adultos.

O levantamento de dados no IIER encontrou algumas limitações. Primeiro, a qualidade dos dados encontrados nos prontuários e registros hospitalares reflete sobre os resultados. Problemas nos preenchimentos dos prontuários pode resultar na omissão de dados nos resultados. Segundo, o estudo está sujeito a viés de seleção, uma vez que casos de doenças respiratórias com outras etiologias podem ter sido classificados como casos suspeitos de coqueluche, assim como casos de coqueluche podem ter sido perdidos por serem enquadrados em outras suspeitas diagnósticas. Finalmente, embora o seu pronto-socorro tenha a porta aberta para a livre demanda, o IIER é um serviço terciário, altamente especializado, com uma demanda muito específica para doenças infecciosas, o que o diferencia do resto da rede de saúde, dificultando a generalização dos resultados.

Apesar das incertezas quanto ao padrão de atendimento ofertado aos casos adultos e às limitações encontradas na descrição dos pacientes do IIER, esses dados são úteis, considerando-se que não há na literatura médica brasileira estudo sobre o uso de serviços de saúde por adultos com suspeita de coqueluche.

Os custos de vigilância têm sido pouco considerados nos custos diretos das avaliações econômicas envolvendo a vacinação com dTpa. Dos 28 estudos revistos, apenas oito incluíram a resposta em saúde pública nos custos diretos (103, 122, 124, 127, 138-140, 147). Em alguns deles, os custos da vigilância epidemiológica seria maior que o custo da assistência ambulatorial por caso (103, 127). Considerar esses custos, como foi realizado nesse estudo, mostra-se um aprimoramento das estimativas de custos para a coqueluche. No entanto, está claro que as nossas estimativas de custos estão bastante subestimadas, face às dificuldades no

diagnóstico de coqueluche em adultos nos serviços de saúde e a grande variabilidade nos procedimentos diagnósticos e terapêuticos adotados.

Em síntese, foram desenvolvidas nesse estudo metodologias de estimativas epidemiológicas e de custos da coqueluche em adultos que buscaram enfrentar as dificuldades na definição de valores mais próximos da realidade nacional para a incidência, cobertura vacinal e custos. Além disso, foi desenvolvido um modelo dinâmico da epidemiologia da doença e da introdução da vacina que otimizou a potencial efetividade da vacina dTpa em adultos, ao considerar a possibilidade da existência de imunidade de rebanho e em uma população que já apresentava os efeitos da introdução da vacinação com dTpa em gestantes, condição não existente em estudos anteriores. No entanto, os resultados obtidos não indicaram potencial de custo-efetividade no contexto brasileiro, considerando ou não a imunidade de rebanho. Para que a vacinação de adultos possa resultar em melhores resultados epidemiológicos e econômicos, além de uma melhoria na identificação e tratamento dos casos de coqueluche em adultos, objetivo que parece difícil de ser alcançado, deve estar garantida a proteção indireta a outras faixas etárias, principalmente entre os menores de um ano. Para isso, seria necessário o desenvolvimento de novas vacinas, que fossem seguras para o adulto e estimulasse resposta Th1/Th17 no vacinado.

6. CONCLUSÃO

O comportamento cíclico da doença foi a principal causa do aumento da incidência observado de 2011 a 2014 e no decréscimo subsequente observado em 2015 no ESP. A melhor percepção sobre a doença, melhora na sensibilidade do diagnóstico com a introdução do PCR e melhora na vigilância podem ter influenciado o cenário epidemiológico.

A incidência da doença, a cobertura vacinal, o tipo de modelo usado e a proteção de rebanho são determinantes em avaliações econômicas da vacinação de adultos com dTpa. Variações nesses parâmetros são determinantes para o desempenho da estratégia. As estimativas de custos não impactam de forma importante nos resultados.

A vacinação de adultos aos 20 anos de idade com dTpa, considerando a existência de proteção de rebanho, cenário de média incidência da doença (de 2015), cobertura vacinal de 40%, efetividade de 75%, não se mostrou custo-efetiva neste estudo.

ANEXO A

Vaccine 34 (2016) 1531–1539

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine

Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil

Ana Marli Christovam Sartori^{a,*}, Patrícia Coelho de Soárez^{b,2}, Eder Gatti Fernandes^{b,2},
Ligia Castellon Figueiredo Gryninger^{a,1}, Juliana Yukari Kodaira Viscondi^{b,2},
Hillegonda Maria Dutilh Novaes^{b,2}

^a Departamento de Moléstias Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, ICHC, 4º andar, sala 4028 Cerqueira César, 05403-000 São Paulo, SP, Brazil

^b Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Av. Dr. Arnaldo, 455 2º andar, sala 2228, CEP: 01246-903, São Paulo, SP, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 July 2015

Received in revised form 7 February 2016

Accepted 8 February 2016

Available online 17 February 2016

Keywords:

Cost-benefit analysis

Cost-effectiveness analysis

Maternal immunization

Pertussis vaccine

Pertussis

Whooping cough

Pregnancy

ABSTRACT

Background: Pertussis incidence has increased significantly in Brazil since 2011, despite high coverage of whole-cell pertussis containing vaccines in childhood. Infants <4 months are most affected. This study aimed to evaluate the cost-effectiveness of introducing universal maternal vaccination with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) into the National Immunization Program in Brazil.

Methods: Economic evaluation using a decision tree model comparing two strategies: (1) universal vaccination with one dose of Tdap in the third trimester of pregnancy and (2) current practice (no pertussis maternal vaccination), from the perspective of the health system and society. An annual cohort of newborns representing the number of vaccinated pregnant women were followed for one year. Vaccine efficacy were based on literature review. Epidemiological, healthcare resource utilization and cost estimates were based on local data retrieved from Brazilian Health Information Systems. Costs of epidemiological investigation and treatment of contacts of cases were included in the analysis. No discount rate was applied to costs and benefits, as the temporal horizon was one year. Primary outcome was cost per life year saved (LYS). Univariate and best- and worst-case scenarios sensitivity analysis were performed.

Results: Maternal vaccination of one annual cohort, with vaccine effectiveness of 78%, and vaccine cost of USD\$12.39 per dose, would avoid 661 cases and 24 infant deaths of pertussis, save 1800 years of life and cost USD\$28,942,808 and USD\$29,002,947, respectively, from the health system and societal perspective. The universal immunization would result in ICERs of USD\$15,608 and USD\$15,590 per LYS, from the health system and societal perspective, respectively. In sensitivity analysis, the ICER was most sensitive to discounting of life years saved, variation in case-fatality, disease incidence, vaccine cost, and vaccine effectiveness.

Conclusion: The results indicate that universal maternal immunization with Tdap is a cost-effective intervention for preventing pertussis cases and deaths in infants in Brazil.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Pertussis (whooping cough) is an acute respiratory disease caused by the bacterium *Bordetella pertussis*. It may affect persons of any age but infants, who tend to present more severe disease, are the most affected. Although vaccines are available since the 1940s, pertussis still causes significant morbidity and mortality worldwide [1]. Vaccines' effectiveness of 85% and waning immunity 4–12 years after infection or immunization allow the buildup of susceptible predisposing to outbreaks. Adolescents and adults, mainly the

* Corresponding author. Tel.: +55 11 2661 7517; fax: +55 11 2661 7517.

E-mail addresses: ana.sartori@hc.fm.usp.br, anasartori@gmail.com (A.M.C. Sartori), patricia.soarez@usp.br (P.C. de Soárez), edergatti@hotmail.com (E.G. Fernandes), castellon.ligia@gmail.com (L.C.F. Gryninger), juliana.viscondi@hc.fm.usp.br (J.Y.K. Viscondi), hidutilh@usp.br (H.M.D. Novaes).

¹ Tel.: +55 11 2661 7517; fax: +55 11 2661 7517.

² Tel.: +55 11 3061 7290; fax: +55 11 3061 8466.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.02.026>

0264-410X/© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

parents, are the sources of *B. pertussis* transmission for unvaccinated infants [2].

In the last 15 years, reemergence of pertussis has been reported in several high-income countries, despite high coverage of acellular pertussis vaccines in childhood [1,3,4]. Lower effectiveness and shorter duration of protection of acellular vaccines, increased case detection due to more sensitive diagnostic tests (PCR), disease awareness and enhanced surveillance, as well as antigenic divergence between circulating *B. pertussis* strains and vaccine strains have been proposed as explanation for this reemergence [1]. In Brazil, a significant increase in the number of reported cases has been observed since 2011, despite sustained high coverage (>95%) of whole-cell pertussis vaccines in childhood. Incidence rates in infants aged less than one year reached 140.58 confirmed cases/100,000, in 2013. Most cases and deaths occur in very young unvaccinated children (<4 months of age) [5].

A number of strategies have been proposed to prevent pertussis in very young infants in this new epidemiological context. Maternal immunization with adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) has already been adopted in some countries, such as USA and UK [6,7]. Vaccination in the third trimester of pregnancy induces maternal antibodies that are transferred to the child across the placenta. The newborn is directly protected by maternal antibodies and indirectly protected due to reduction of maternal infection [6].

Since 2005, the Brazilian Ministry of Health has requested health technology assessments and economic evaluations as part of the decision processes for new vaccines introduction into the National Immunization Program (NIP). This study aimed to evaluate the cost-effectiveness of introducing universal maternal immunization with Tdap into the NIP in comparison to the current practice (no pertussis maternal vaccination).

2. Methods

This cost-effectiveness analysis adopted the health system and societal perspectives. The health system perspective included direct medical costs of both public (SUS) and private health systems. The societal perspective included the direct medical costs, direct non-medical (transportation) costs and indirect costs of productivity losses. The time horizon used in the analysis was one year, as pertussis maternal immunization is supposed to protect the newborn only in the first months of life.

Costs were estimated in 2011 Brazilian Reals (R\$) and are presented in United States Dollars (USD\$) as of December 2011, at the exchange rate of USD\$1 = R\$1.88 [8]. Costs and effects are presented in disaggregated and aggregated form, and incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) are presented for the primary outcome, cost per life year saved (LYS). Only costs incurred in the first year of life were considered. A discount rate was not applied to both future costs and health benefits, as the adopted time horizon was one year.

This study's reporting followed the 2013 Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) guidelines [9] and was approved by the Research Ethics Committee of Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

We conducted literature review and used National Health Information System databases to inform model estimates. The model parameters for vaccine effectiveness, epidemiological scenario and costs are presented in Tables 1 and 2.

2.1. Decision analysis model

A decision tree model was developed using the software TreeAge Pro 2014. The model compares two strategies: (1) universal

Table 1

Vaccine parameters and epidemiological data for base case model with sensitivity analysis ranges used in the cost-effectiveness analyses of maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) in Brazil.

Parameter	Base case	Sensitivity analysis	Source
Vaccination program			
Vaccine coverage (%)	57	95	[10]
Vaccine effectiveness (%)	78	66–89	[11–13]
Wastage rate (%)	5	–	WHO
Epidemiologic			
Annual birth cohort	2,913,160	–	SINASC
Life expectancy at birth (years)	74	–	IBGE
Transition probabilities			
<1 year (/100,000)	55.407	166.2199	SINAN
6 months–1 year (/100,000)	4.379	13.1367	SINAN
4 months–1 year (/100,000)		11.8373	SINAN
Proportion (%) of cases in <1 year			
<2 months (%)	47.03		SINAN
2–<4 months (%)	31.61		SINAN
4–<6 months (%)	13.46		SINAN
6 months–<1 year (%)	7.90		SINAN
Hospitalization rate			
<2 months (%)	93.95		SINAN
2–<4 months (%)	87.80		SINAN
4–<6 months (%)	76.06		SINAN
6 months–<1 year (%)	72.80		SINAN
4 months–<1 year (%)		74.85	SINAN
Case-fatality among hospitalized			
<2 months (%)	6.03		SINAN
2–<4 months (%)	2.42		SINAN
4–<6 months (%)	0.54		SINAN
6 months–<1 year (%)	1.82		SINAN
4 months–<1 year (%)		0.89	SINAN

The incidence rates were converted to transition probabilities with the formula: $p = 1 - \exp(-rt)$. Where p is the transition probability, r is the rate, and t is the time.

maternal vaccination with one Tdap dose, and (2) current practice (no pertussis maternal vaccination). The structure of the model is presented in Fig. 1.

The “universal vaccination” strategy has two possibilities: vaccinated and unvaccinated, according to vaccine coverage. Newborns (NB) of vaccinated mothers can be protected or not, according to vaccine effectiveness. NB protected by maternal vaccination remain disease-free in the first six months of life. After six months of age, the protected NB may develop disease or not. Infant illness may lead to outpatient or hospital treatment. All outpatient cases progress to healing and hospital cases may progress to cure or death. The non-protected NB may have pertussis at different ages (before two months of age, from two to less than four months, from four to less than six months, or from six to less than twelve months), following the course shown in clone 1 (Fig. 1). In the branch “unvaccinated” of the “vaccination” strategy, the sequence of events will be the same as described for the non-protected group (clone 1). In the “current practice” strategy, the flow of events is identical to the “unvaccinated” branch of the “universal vaccination” strategy (clone 1).

2.2. Model assumptions

If the pregnant woman responded to Tdap vaccination, maternal pertussis antibodies would protect the NB in the first six months of life. This assumption was tested in the sensitivity analysis, assuming protection only in the first four months.

After the sixth month of life, infants born to vaccinated mothers would have the same risk of contracting pertussis as children born to non-vaccinated mothers. Mother's vaccination would not interfere with the infant immune response to active immunization. It was assumed that the number of pregnant women is equal to the number of live births (2,913,160) in the 2011 Brazilian cohort [10].

Table 2

Costs data for base case model and sensitivity analysis ranges used in cost-effectiveness analyses of maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) in Brazil. In 2011 USD\$.

Parameter	Base case	Sensitivity analysis	Source
Direct medical costs			
Vaccine dose	12.39	–25%, –50%	[10]
Wastage rate (5%)	0.31		WHO
Administration cost	1.90		[14]
Outpatient care			Specialists opinion
<2 months	18.32	–	[15,16]
2–<4 months	20.79	–	
4–<6 months	24.57	–	
6 months–<1 year	24.57	–	
Hospital care			Specialists opinion
<2 months	526.48	483.93–1274.86	[15–17]
2–<4 months	510.20	479.68–775.93	
4–<6 months	505.21	475.42–739.22	
6 months–<1 year	499.89	475.42–708.24	
Laboratory diagnoses			Specialists opinion
Outpatient case	19.10	58.51	
Hospital case	25.33	58.51	
Epidemiological investigation of contacts cost	46.16	121.05	Specialists opinion [15], SINAN
Direct non-medical costs			Specialists opinion
Outpatient case	4.89		[17,18]
Hospital case			
<2 months	22.02	12.23–41.50	
2–4 months	19.57	12.23–36.70	
4–6 months	19.57	12.69–34.26	
6 months–<1 year	17.13	12.23–29.36	
Indirect costs			Specialists opinion
Outpatient case	32.46		[19]
Hospital case			
4–<6 months	227.24	178.54–324.61	
6 months–<1 year	211.01	178.54–292.15	

USD\$1 = R\$1.88 [8].

2.3. Vaccine effectiveness (VE)

VE was assumed as 78%, obtained from a population-based observational study that evaluated Tdap effectiveness after adolescents' mass immunization in Australia [11]. Vaccine coverage of 57% was estimated based on influenza vaccine coverage among pregnant women in Brazil in 2011 [12].

2.4. Epidemiological and disease burden estimates

Pertussis incidence rate in children aged less than one year was estimated based on the number of confirmed cases reported in 2011 to the Notifiable Diseases Information System (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação*, SINAN) [13], which registers data from both public and private health services. The under-one-year-old population was based on the Live Birth Information System (*Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos*, SINASC) [10]. We converted the rate of events into a transition probability: $p = 1 - \exp(-rt)$ (p = transition probability, r = rate over time, t). Age-specific hospitalizations and case-fatality rates were obtained from SINAN.

2.5. Health services utilization and costs of pertussis treatment

In line with the adopted perspectives, the model included the following cost components: universal maternal vaccination program, outpatient and hospital care in public and private health systems, epidemiological investigation of contacts, transportation, and productivity losses. These components capture the main costs associated to pertussis treatment. The public health system (SUS) is responsible for 78.6% of all hospitalizations and 67.4% of medical visits of children aged less than one year in Brazil [14]. Due to lack

of data on costs in the Brazilian private health system, we applied the same values as in the public health system for both outpatient and hospital care. Cost data are shown in Table 2 and are described in more detail below.

2.6. Universal maternal vaccination program

Vaccine costs included the purchase price of the vaccine paid by the Ministry of Health for incorporating Tdap in universal maternal immunization (USD\$12.39); a 5% wastage rate, considering Tdap is available in single-dose vials (USD\$0.31) and administrative costs (transport and storage costs, personnel time and immunization-related supplies – USD\$1.90), totaling USD\$14.6 per vaccinee. Social mobilization, communication and other costs were not considered in our model because there is no Brazilian data on these costs. In Brazil, all immunization is free of charge and conducted in all primary healthcare units linked to the public Unified Health System (*Sistema Único de Saúde*, SUS). Prenatal care coverage is high (98% of pregnant women) and mostly (74.6%) conducted in the public primary healthcare units [15]. Pregnant women cared in private facilities are also vaccinated in the SUS.

The base case considered a single vaccine dose given at the third trimester of pregnancy. The vaccine would substitute a dose of Td (tetanus-diphtheria vaccine) included in the maternal immunization schedule, with no need for an additional visit. The reduction of costs incurred in the current vaccination program (maternal vaccination with Td) was not considered in the analysis, since data on Td coverage among pregnant women were not available.

Costs of adverse events (AE) following Tdap maternal immunization were not considered, since AE are rare and mild and the associated costs can be considered insignificant [16–18].

Fig. 1. Structure of the decision tree of cost-effectiveness analysis of implementing universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) in Brazil.

2.7. Outpatient care

The outpatient care costs, estimated by age group, included the cost of medical visits, diagnostic tests, and antibiotic treatment.

2.8. Hospital care

Hospitalizations costs in SUS were obtained from Hospital Information System (SIH-SUS) database [19]. To account for the skewed distribution of hospitalization costs we used the median annual cost. In the sensitivity analysis, the costs were varied from its 10th to 90th percentiles values.

It was assumed that every hospitalized case would go through an emergency room visit and perform a chest X-ray before hospitalization, and pass through a medical outpatient visit after discharge. So, the costs of two medical visits (pre- and post-hospitalization) and a chest X-ray were added to hospitalization costs. When the analysis was performed from the societal perspective, transportation costs and the indirect costs related to productivity losses of economically active mothers were also included. The costs of medical visits and chest X-ray, in June 2011, were based on values registered in a public health system administrative database, *Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS* (SIGTAP) [20]. A technical report with a detailed description

of the methodological approach (in Portuguese) is available upon request.

2.9. Public health response to pertussis

Reported pertussis cases in Brazil are expected to trigger an epidemiological investigation, aiming to identify the source of infection or secondary cases among household contacts. A trained public health professional should visit the household, identify exposed persons with respiratory symptoms, collect nasopharyngeal swabs from symptomatic contacts, and send this material to public health reference laboratories for diagnostic tests (PCR and culture in São Paulo state, only culture in the rest of the country). Antibiotic treatment is recommended for symptomatic contacts. Data on household contacts investigation were retrieved from SINAN. In 2011, 73.2% of pertussis cases in children aged less than one year reported to SINAN triggered epidemiological investigation of household contacts. An average of 3.6 household contacts per case and 1.1 symptomatic contacts per case were detected. The costs of epidemiological investigation, including laboratory testing and antibiotic treatment of symptomatic contacts were estimated at US\$46.16 per case.

2.10. Transportation

Transportation costs were estimated based on the average fare of public transportation in Brazilian state capitals (USD\$1.23) obtained from the National Association of Urban Transport (*Associação Nacional de Transportes Públicos – ANTP*) [21]. A round trip (USD\$2.46) was multiplied by the number of visits in outpatient care, and by the median number of days in hospital care.

2.11. Productivity losses

Productivity losses represent working days lost by the mothers to care for their children. As the mother is entitled to maternity leave until the fourth month after giving birth, we assumed that there would be no indirect costs for cases in children under-four months old. For outpatient cases, we estimated mothers would lose two working days, for a first emergency room visit and a subsequent outpatient visit. In hospitalized cases, the estimated length of disease (the median length of hospitalization plus one day before hospitalization plus seven days after discharge) was multiplied by the daily income of the mother and weighted by the proportion of the economically active female population [22].

2.12. Sensitivity analysis

We performed multiple sensitivity analyses to test the influence of parameter uncertainty on the economic outcomes of this model. First, we performed univariate sensitivity analyses evaluating changes in VE, duration of vaccine protection, vaccine coverage, disease incidence, case-fatality rate, treatment costs, epidemiological investigation costs, vaccine costs, and discounting of life years saved alone. Bivariate sensitivity analysis (varying vaccine price and efficacy simultaneously and varying disease incidence and vaccine efficacy simultaneously) and best and worst case scenarios were also performed.

3. Results

3.1. Base case

The base case followed a cohort of newborns for one year and estimated that the universal maternal immunization strategy would avoid 661 pertussis cases and 24 deaths, saving 1800 years

of life, and costing a total of USD\$28,942,808 and USD\$29,002,947, respectively, from the health system and societal perspective. Universal maternal immunization with Tdap would result in ICERs of USD\$15,608 and USD\$15,590 per life year saved (LYS) for pertussis, from the health system and societal perspectives, respectively (Table 3). Considering WHO criteria [23], a technology is considered highly cost-effective if the ICER is <1 gross domestic product per capita (GDP) of the country; cost-effective if the ICER is from 1 to 3 GDP; and not cost-effective if the ICER is >3 GDP per capita. Universal maternal immunization with Tdap may be considered a cost-effective strategy in Brazil (2011 GDP per capita of USD\$11,305).

3.2. Sensitivity analysis

Among the nine different parameters varied (Table 4), the ICER was most sensitive to discounting of life years, variation in case-fatality, disease incidence, vaccine cost, and efficacy (Table 4, Fig. 2).

Taking all 2011 reported cases (confirmed plus discarded) into account led to a three-fold increase in pertussis incidence, reaching the estimated incidence rate for 2013, when considering only confirmed cases. When the model considered this higher disease incidence rate, the ICER decreased 67.5% (USD\$15,590 to USD\$5054), and the strategy became very cost-effective in both analytical perspectives. When case-fatality was decreased by 50%, the ICER increased 100% (USD\$15,590 to USD\$31,181), but the vaccination program would still be considered cost-effective.

With a vaccine dose price lowered by 50%, the universal immunization strategy became very cost-effective in both analytical perspectives. ICER was not sensible to variations in hospitalization costs, vaccine coverage and duration of protection up to four months.

Overall, the univariate and multivariate sensitivity analysis demonstrated that changes in parameters resulted in ICER changes that would not change the conclusion that universal maternal vaccination with Tdap could be considered a cost-effective strategy in Brazil. The only exception was the discounting of life years saved with the ICER (USD\$39,551) surpassing the cost-effectiveness threshold (USD\$33,915). In the worst scenario, very unlikely in the real world, the ICER (USD\$50,283) also extrapolated the cost-effectiveness threshold (Fig. 2).

4. Discussion

This study evaluated cost-effectiveness of introducing universal maternal immunization with Tdap in Brazil, considering confirmed pertussis cases and deaths in infants and estimating burden of disease and costs based on local data obtained from health information systems. The results showed that the vaccination program might impact pertussis epidemiology leading to a reduction of 41% and 43%, respectively, in the number of cases and deaths of infants. Our base case scenario, considering VE of 78% in the first six months of the infant's life, resulted in ICERs of USD\$15,608 and USD\$15,590 per LYS, from health system and societal perspective, respectively. The intervention would be considered cost-effective, with WHO criteria and 2011 Brazilian per capita GDP (USD\$11,305).

The decision tree static model used in this study is unable to reproduce the indirect effects that may arise from a vaccination program, and might underestimate the cost-effectiveness of the program. However, in this case, a static model can be used because the target group for vaccination (pregnant women) is small and so, the vaccination program is unlikely to change the force of infection, nor have an impact on overall pathogen transmission. In such case, static and dynamic models produce similar results [24,25].

Table 3

Expected cumulative effects and costs of universal maternal immunization with adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap), one year after the program implementation in Brazil.

Parameter	Perspective			
	Health system		Societal	
	Current practice ^a	Maternal immunization	Current practice ^a	Maternal immunization
Disease impact				
No. of cases	1614	953	1614	953
No. of cases avoided		661		661
Reduction in no. of cases, %		41		41
No. of deaths	56	32	56	32
No. of deaths avoided		24		24
Reduction in no. of deaths, %		43		43
No. of life years lost	215,569,667	215,571,467	215,569,667	215,571,467
No. of life years saved		1800		1,800
Reduction in the no. of life years lost, %		0.08		0.08
Costs^b				
Disease treatment cost	852,280	498,334	942,564	558,473
Disease treatment cost avoided		353,946		384,091
Reduction in disease costs, %		41.53		40.75
Intervention cost ^c		28,444,474		28,444,474
Total cost	852,280	28,942,808	942,564	29,002,947
Incremental total cost		28,090,528		28,060,384
Increase in total cost, %		3295.9		2977.0
Incremental cost-effectiveness ratio – ICER				
Cost per case avoided		42,504		42,457
Cost per death avoided		1,154,941		1,153,702
Cost per life year saved		15,608		15,590

^a Current practice: no maternal vaccination with Tdap.

^b In United States Dollars (USD\$) as of December 2011.

^c Intervention cost includes the cost of one vaccine dose (USD\$12.39), administration costs (USD\$1.90 per dose) and 5% wastage of vaccine (USD\$0.31).

Table 4

Sensitivity analysis of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) in Brazil: incremental cost-effectiveness ratio (ICERs) according to perspective.

Sensitivity analysis	Cost per life year saved ^a		
	Health system	Societal	Change ^b (%)
Univariates			
Base case	15,608	15,590	
Low vaccine effectiveness (66%)	20,077	20,059	28.6
High vaccine effectiveness (89%)	13,654	13,637	–12.5
Vaccine protection up to 4 months ^c	15,806	15,799	1.3
Low vaccine coverage (46.6%)	15,608	15,590	0.0
High disease incidence	5071	5055	–67.5
Hospitalization rate (100%)	14,389	14,371	–7.8
Case-fatality (–25%)	20,810	20,787	33.3
Case-fatality (–50%)	31,215	31,182	100.0
Case-fatality (+25%)	12,486	12,472	–20.0
Case-fatality (+50%)	10,405	10,394	–33.3
Hospitalization cost (percentile 10)	15,619	15,603	0.1
Hospitalization cost (percentile 90)	15,437	15,420	–1.1
Vaccine cost ^d (–25%)	12,607	12,590	–19.2
Vaccine cost ^d (–50%)	9607	9587	–38.4
Vaccine cost ^d (–75%)	5857	5837	–62.5
Without epidemiological investigation	15,625	15,625	0.0
With enhanced epidemiological investigation ^e	15,587	15,587	–0.1
With a discount rate of 3% applied to life years saved	39,551	39,509	153.4
Bivariates			
High vaccine effectiveness (89%) and low vaccine cost ^d (–25%)	11,024	11,008	–29.3
High vaccine effectiveness (89%) and high disease incidence	4420	4403	–71.6
Low vaccine effectiveness (66%) and high disease incidence	6029	6011	–61.3
Multivariates			
Best scenario ^f	2947	2936	–81.1
Worst scenario ^g	50,328	50,283	222.5

^a In United States Dollars (USD\$) as of December 2011.

^b Percentage change in relation to base case.

^c Disease probability 4–11 months (0.000118373), hospitalization proportion (74.85%), and case-fatality (0.88%).

^d Cost of one vaccine dose (USD\$12.39), to this value is added administration costs (USD\$1.90 per dose) and 5% wastage of vaccine (USD\$0.31).

^e Testing all symptomatic contacts with pertussis diagnosis tests (PCR) and culture testing, and treatment with azithromycin for symptomatic contacts.

^f Best scenario – high vaccine effectiveness (89%), high hospitalization rate, and high lethality rate (+50%).

^g Worst scenario – low vaccine effectiveness (66%), low hospitalization rate, and low lethality rate (–50%).

Fig. 2. Tornado diagram showing the impact of uncertainty on the outcome of the decision model of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) in Brazil.

Estimates of pertussis incidence used in our base case were based on confirmed cases reported to SINAN. We did not apply any correction to SINAN figures, assuming surveillance had adequate sensitivity to detect cases in infants, an assumption also made by other authors [26]. However, underreporting may occur. Importantly, the number of reported cases (confirmed + discarded) in infants were more than double than the confirmed cases. In 2011, for each confirmed case, 1.44 other cases were discarded. Delays in clinical suspicion or in collecting clinical specimens for laboratorial tests, as well as prior antibiotics' use may affect the results of tests, with false negative results [27]. Taking only confirmed cases into account might underestimate pertussis incidence, being a conservative approach, against the universal vaccination strategy. In the univariate sensitivity analysis, the ICERs were sensitive to changes in disease incidence. A three-fold increase in pertussis incidence resulted in a decrease of 67.5% in the ICERs (US\$5071 and US\$5055 per LYS, in the health system and society perspective, respectively). The universal maternal vaccination strategy would then be very cost-effective (≤ 1 GDP per capita/LYS).

Only mortality was quantified and included in the denominator of our incremental cost-effectiveness ratio (life years saved). Encephalitis was reported in approximately 1% of confirmed non-fatal pertussis cases in children aged <1 year reported to the surveillance system in Brazil, in the studied period. There is no data on long-term sequelae for these cases. As we did not consider the long-term morbidity related to those few non-fatal encephalitis cases, we probably biased the results against the vaccine. We preferred to take this conservative approach instead of using QALYs. In Brazil, utility weights are still not available. Then, utilities would need to be obtained from other countries, which would not be

transferable to the Brazilian setting because of cultural differences [28].

We assumed that maternal antibodies would protect the infant in the first six months of life. A British study showed that maternal immunization with Tdap had effectiveness of 91% (95% CI, 84–95%) in protecting infants under-three months of age [7]. Assuming protection in the first six months of life favored the vaccination program. However, in the sensitivity analysis, reducing the duration of protection, assuming protection only in the first four months of age did not impact ICERs and the program would still be cost-effective. This was probably because, in Brazil, most pertussis cases occurs in the very young infants, with 78.6% of all cases in children aged less than one year affecting babies under-four months of age and 13.5% of cases affecting infants aged from four to six months of ages. This epidemiological pattern, with a sharp decrease in pertussis incidence as the infant get older, reflects the effective active childhood immunization with pentavalent vaccine (DTwP + Hib + HepB) administered at 2, 4 and 6 months of age. The possible effects of delays in infant vaccination were incorporated in our model, since our data were retrieved from national surveillance information system, in a period when childhood immunization was well established in the country.

Due to the lack of data on costs in the private health system (accounting for approximately 21.4% of all hospital admissions and 32.6% of medical visits of children aged less than one year) [14], the average reimbursement value paid by the public health system (SUS) was assumed for hospitalizations and outpatient care costs estimates for the private system. Since costs tend to be considerably lower in the public system, direct costs of disease and, consequently, the costs avoided by the vaccination program may

have been underestimated, resulting in higher ICERs. This approach is conservative and goes against vaccine incorporation. However, variation of hospitalization costs in the sensitivity analysis did not result in significant increase in the ICERs. Surveillance costs are not often considered in economic evaluations of Tdap. We identified only one study conducted in USA that included the public health response costs [29]. In that study, epidemiological investigation of household contacts, laboratory testing of symptomatic contacts and antibiotic treatment for contacts positive for *B. pertussis* cost US\$2269/case, being an important component of costs [29]. In our study, estimated epidemiological surveillance cost per case was higher than the estimated outpatient care per case, a not negligible investment.

A 50% reduction in the price of Tdap dose would also make the vaccination program very cost-effective. Cost of tetanus-diphtheria (Td) vaccine was not included in the current strategy, due to lack of data on vaccine coverage. The reduction of Td doses and costs with the new strategy was not considered either. These approaches consist a study limitation. However, in the current strategy, Td is not given to all pregnant women (it is only recommended for women with incomplete vaccination schedule or whose last booster was more than five years before). At a price of US\$0.19 per Td dose, the cost of the current strategy may be considered not significant, against the price of Tdap vaccination program. This approach is also conservative as it overestimates the costs of the new strategy, going against the incorporation of Tdap.

We assumed that there would be no indirect costs for cases in children under-four months old, since the mother is entitled to maternity leave until the fourth month after giving birth. The maternal leave increases the mothers' time spent at home after birth and may enhance child development as a consequence of increasing mother time investment. We assumed that the increased time spent at home is used to provide child care, not to work in something else that could increase the family income. Even though if this would be the case, it is very difficult to estimate this figure. And probably this cost would have no effect on results, because we varied the cost driver (hospitalization costs) in sensitivity analysis with no impact on results.

Most health economic guidelines including the Washington Panel on Cost-effectiveness in Health and Medicine, the World Health Organization, National Institute for Care Excellence (NICE), and the Brazilian guideline, recommend discounting both cost and health effects at an equal rate [30]. This standard approach is being challenged because it might considerably influence the results of health economic evaluations of vaccines. Another issue particular for the vaccine cases is whether a constant or a changing discount rate over time is used [31]. Only two health economic evaluation of Tdap with time horizon less than 1 year discounted benefits (QALYs and DALYs) alone (and not costs) with a 3% discount rate [32,33]. We explored this issue including the discounting of health benefits alone in the sensitivity analysis (Table 4, Fig. 2). As we expected, due to the long delay between vaccine administration to pregnant women (when costs are incurred) and newborn life years are saved, benefits were greatly affected by discounting. In the base case without discounting, we had 1800 life years saved. With discounting, this figure reduced to 710 life years saved, the ICER varied from US\$15,608 to US\$39,551 per life year saved and extrapolated the cost-effectiveness threshold (US\$33,915). Since economic evaluations of vaccination are particularly sensitive to discounting, further studies are needed to explore the technical implications of these challenging adjustments [30].

Adverse events following immunization (AEFI) were not considered in the model. A similar approach was taken in other economic evaluations of maternal immunization with Tdap vaccine [26,29,34,35]. In a systematic review of safety of immunization during pregnancy, no safety concerns were identified regarding Tdap

vaccine with Level of Evidence 3 (Evidence from one large well-designed observational study and/or several small observational studies) [36]. Our model compared Tdap maternal vaccination with the current status – Td vaccination, at least a booster dose for all pregnant women without a Td dose in the last five years. Trials conducted in adolescents and adults primed with whole-cell vaccines in childhood, as it is the case of Brazilian pregnant women, showed that the addition of purified acellular pertussis components to Td adds essentially nothing to the adverse events profile [37]. There is no evidence of greater frequency of AEFI in pregnant women vaccinated with Tdap as compared to women who received the vaccine after delivery or to non-pregnant women. The question of the minimum safe interval between prior Td or Tdap has also been addressed in previous studies and no variation in AEFI was found based on time since last dose [38]. Based on these previous studies, we did not expect an increase in AEFI with the substitution of Td by Tdap. AEFI would occur in both arms with similar frequencies, and so, they must not impact the ICERs.

Maternal immunization involves safety concerns that may lead to vaccine hesitancy among pregnant women [39]. Maternal immunization with Tdap has been widely used in USA and UK and is considered safe [16–18]. Another concern is whether maternal immunization with Tdap may attenuate infant immune responses to active pertussis immunization in the first months of life. In one study, maternal immunization did not substantially change infant antibody responses after the fourth dose of acellular pertussis vaccine [16]. A recent study, in England, found that maternal immunization with Tdap may blunt subsequent response of infants to active immunization with DTaP/IPV/Hib given at 2, 3 and 4 months of life. Infants born to vaccinated mothers had lower post-vaccination antibodies levels to pertussis toxin, filamentous hemagglutinin and fimbriae 2+3, as compared to infants born to unvaccinated mothers [40]. This may be a concern for infants receiving short vaccination schedules with acellular vaccines without a booster dose in the second year of life [41]. Immune responses of babies born to vaccinated mothers to whole-cell pertussis vaccines have not been reported.

This study was completed in October 2014. In November 2014, the Brazilian NIP adopted maternal vaccination with Tdap, in all pregnancies. Tdap is also recommended for health professionals working in maternity and neonatal wards. The vaccine is being produced in Brazil by Butantan Institute, in partnership with GlaxoSmithKline (GSK), holder of Tdap technology production. Brazil is expected to be self-sufficient in the production of adult-type Tdap vaccine within five years [42].

5. Conclusion

Universal maternal immunization with Tdap could be a cost-effective strategy when compared with current practice in Brazil. Even when protection was assumed only in the first four months, the program would still be considered cost-effective.

Acknowledgments

Patrícia C. de Soárez, Ana M.C. Sartori and Hillegonda M.D. Novaes are researchers of the National Institute of Health Technology Assessment of the National Council of Technological and Scientific Development (Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde – IATS/CNPq).

Conflict of interest: Ana M.C. Sartori received speaker's fees from Sanofi Pasteur. The other authors declared no conflict of interest.

Funding: This work was supported by the Brazilian Ministry of Health/PanAmerican Health Organization [Grant Carta Acordo OPAS no. BR/LOA/1300018.001]. The funder had no role in

designing and conducting the study; in the collection, analysis and interpretation of data; in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

References

- [1] Jackson DW, Rohani P. Perplexities of pertussis: recent global epidemiological trends and their potential causes. *Epidemiol Infect* 2014;142:672–84.
- [2] Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2010;85:385–400.
- [3] Revised guidance on the choice of pertussis vaccines: July 2014. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89:337–40.
- [4] Winter K, Glaser C, Watt J, Harriman K, (CDC) CfDCaP. Pertussis epidemic – California, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:1129–32.
- [5] Guimarães LM, Carneiro EL, Carvalho-Costa FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. *BMC Infect Dis* 2015;15:442.
- [6] (CDC) CfDCaP. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2013;62:131–5.
- [7] Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384:1521–8.
- [8] World Bank. Data Official Exchange Rate (LCU per US\$, Period Average); 2008.
- [9] Huserau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) – explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. *Value Health* 2013;16:231–50.
- [10] Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS. O DATASUS Informações de saúde (TABNET): demográficas e socioeconômicas.
- [11] Rank C, Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:152–3.
- [12] SI-PNI. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Campanha Nacional de Vacinação Contra a Gripe. Coberturas Vacinais. Ministério da Saúde; 2011.
- [13] Sistema de Informações de Agravos de Notificação – SINAN. Meningites. CD. Brasil; 2011.
- [14] PNAD – Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE; 2008.
- [15] Viellas EF, Domingues RM, Dias MA, Gama SG, Theme Filha MM, Costa JV, et al. Prenatal care in Brazil. *Cad Saude Publica* 2014;30(Suppl. 1):S1–15.
- [16] Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1760–9.
- [17] Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway A, et al. Evaluation of the association of maternal pertussis vaccination with obstetric events and birth outcomes. *JAMA* 2014;312:1897–904.
- [18] Shakib JH, Korgenski K, Sheng X, Varner MW, Pavia AT, Byington CL. Tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine during pregnancy: pregnancy and infant health outcomes. *J Pediatr* 2013;163:1422–6, e1–4.
- [19] SIH/SUS. Sistema de Informações Hospitalares do SUS; 2013.
- [20] SIGTAP – Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS; 2013.
- [21] Associação Nacional de Transportes Públicos (ANTP). Tarifas em capitais e cidades com mais de 500 mil habitantes; 2011.
- [22] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – I.B.G.E. Censo Demográfico 2010. Trabalho e rendimento, Resultados da amostra; 2010.
- [23] Commission on Macroeconomics and Health. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001.
- [24] Brisson M, Edmunds WJ. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Med Decis Making* 2003;23:76–82.
- [25] Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Stat Med* 1999;18:3263–82.
- [26] Westra TA, de Vries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clin Ther* 2010;32:1479–95.
- [27] Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet* 2006;367:1926–36.
- [28] Barbieri M, Drummond M, Ruten F, Cook J, Glick HA, Lis J, et al. What do international pharmacoeconomic guidelines say about economic data transferability. *Value Health* 2010;13:1028–37.
- [29] Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics* 2013;131:e1748–56.
- [30] Jit M, Mibe W. Discounting in the evaluation of the cost-effectiveness of a vaccination programme: a critical review. *Vaccine* 2015;33:3788–94.
- [31] Utsch B, Damm O, Beutels P, Bilcke J, Brüggengjürgen B, Gerber-Grote A, et al. Methods for health economic evaluation of vaccines and immunization decision frameworks: a consensus framework from a European vaccine economics community. *Pharmacoeconomics* 2015.
- [32] Scuffham PA, McIntyre PB. Pertussis vaccination strategies for neonates – an exploratory cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2004;22:2953–64.
- [33] McGarry LJ, Krishnarajah G, Hill G, Masseria C, Skornicki M, Pruttivarin N, et al. Cost-effectiveness of Tdap vaccination of adults aged ≥65 years in the prevention of pertussis in the US: a dynamic model of disease transmission. *PLOS ONE* 2014;9:e72723.
- [34] Lugner AK, van der Maas N, van Boven M, Mooi FR, de Melker HE. Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine* 2013;31:5392–7.
- [35] Fernández-Cano MI, Armadans Gil L, Campins Martí M. Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine* 2015;33:2213–20.
- [36] Keller-Stanislawski B, Englund JA, Kang G, Mangtani P, Neuzil K, Nohynek H, et al. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine* 2014;32:7057–64.
- [37] Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. 2008.
- [38] Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM, Naleway AL, Klein NP, et al. Association of Tdap vaccination with acute events and adverse birth outcomes among pregnant women with prior tetanus-containing immunizations. *JAMA* 2015;314:1581–7.
- [39] Chamberlain AT, Seib K, Ault KA, Orenstein WA, Frew PM, Malik F, et al. Factors associated with intention to receive influenza and tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) vaccines during pregnancy: a focus on vaccine hesitancy and perceptions of disease severity and vaccine safety. *PLoS Curr* 2015;7.
- [40] Ladhani SN, Andrews NJ, Southern J, Jones CE, Amirthalingam G, Waight PA, et al. Antibody responses after primary immunization in infants born to women receiving a pertussis-containing vaccine during pregnancy: single arm observational study with a historical comparator. *Clin Infect Dis* 2015;61:1637–44.
- [41] Cherry JD. Editorial commentary: the effect of Tdap vaccination of pregnant women on the subsequent antibody responses of their infants. *Clin Infect Dis* 2015;61:1645–7.
- [42] Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de Vigilância Epidemiológica/Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe Técnico para Implantação da Vacina Adorvida Difteria, Tétano e Coqueluche (pertussis Acelular) Tipo adulto – dTpa. Brasília; 2014.

ANEXO B

Estratégia de busca, por base de dados, da revisão sistemática das avaliações econômicas de diferentes estratégias de vacinação de adolescentes e adultos com dTpa

Base de dados	Estratégia de busca
MEDLINE	((((((((((((((((((((((((((((((((((Economics[MeSH Terms]) OR Economics, Pharmaceutical[MeSH Terms]) OR ((cost and cost analysis[MeSH Terms]))) OR cost of illness[MeSH Terms]) OR cost benefit analyses[MeSH Terms]) OR health care cost[MeSH Terms]) OR analyses, cost benefit[MeSH Terms])) OR ""analysis cost-benefit"" OR ""cost benefit analysis"" OR ""analyses, cost benefit"" OR ""analysis, cost benefit"" OR ""cost benefit analyses"" OR ""cost effectiveness"" OR ""effectiveness, cost"" OR ""cost-utility analysis"" OR ""analysis, cost-utility"" OR ""cost utility analysis"" OR ""economic, evaluation"" OR ""evaluation economic"" OR ""cost benefit"" OR ((""cost and benefit"")) OR ((""benefit and cost"")) OR ""cost effectiveness-analysis"" OR ""analysis, cost-effectiveness"" OR ""cost effectiveness analysis"")) AND ((""pertussis"" OR pertussis[MeSH Terms] OR pertussis vaccine[MeSH Terms] OR ""pertussis vaccine"" OR "Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines" OR ""Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines""[MeSH Terms]))
EMBASE	('diphtheria pertussis tetanus vaccine' OR 'pertussis' OR 'pertussis vaccination' OR 'pertussis vaccine') AND ('biomedical technology assessment'/exp OR 'cost utility analysis'/exp OR 'cost of illness'/exp OR 'cost minimization analysis'/exp OR 'pharmacoeconomics'/exp OR 'cost benefit analysis'/exp)
CDR	(PERTUSSIS) OR (PERTUSSIS VACCINE) OR (Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines) IN DARE, NHSEED, HTA
Lilacs	((tw:(Pertussis Vaccine)) OR (tw:(Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine)) OR (tw:(Whooping Cough)) OR (tw:(Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines)) AND (tw:(Pharmaceutical Economics)) OR (tw:(Pharmacoeconomics)) OR (tw:(Cost-Benefit Analysis)) OR (tw:(Cost-Effectiveness Evaluation)) OR (tw:(cost effectiveness)))

ANEXO C

Estudo descritivo dos casos suspeitos de coqueluche entre adolescentes e adultos atendidos no Instituto de Infetologia Emílio Ribas de 2010 a 2014			
Formulário de Coleta de Dados			
NOME COMPLETO:		☐ CONFIRMADO ☐ DESCARTADO	
DATA DE NASCIMENTO: ____/____/____	SEXO: ☐ MASCULINO ☐ FEMININO	RACA / COR () (1) Branco/ (2) Negro/ (3) Pardo/ (4) Asiático/ (5) Indígena/ (9) Ignorado	IDADE (ANOS):
OCUPAÇÃO: 	ESCOLARIDADE () (1) Analfabeto. (2) 1ª a 4ª série. (3) 4ª série completa. (4) 5ª a 8ª série. (5) 8ª série completa/ (6) ensino médio incompleto. (7) ensino médio completo. (8) ensino superior incompleto/ (9) superior completo.		
MUNICÍPIO DE RESIDÊNCIA/ UF	BAIRRO 	LOGADOURO/ N° / COMPLEMENTO 	
DATA DE INÍCIO DOS SINTOMAS : ____/____/____		DATA DE NOTIFICAÇÃO : ____/____/____	
SINAIS E SINTOMAS APRESENTADOS: <div style="display: flex; flex-wrap: wrap;"> <div style="width: 50%;"> ☐ SINTOMAS GRIPAIS </div> <div style="width: 50%;"> ☐ PROBLEMAS DE SONO </div> <div style="width: 50%;"> ☐ TOSSE </div> <div style="width: 50%;"> ☐ CIANOSE </div> <div style="width: 50%;"> ☐ CRISE CONVULSIVA </div> <div style="width: 50%;"> ☐ PERDA DE CONSCIÊNCIA </div> <div style="width: 50%;"> ☐ TOSSE PAROXÍSTICA </div> <div style="width: 50%;"> ☐ VÔMITOS </div> <div style="width: 50%;"> ☐ INCONTINÊNCIA URINÁRIA </div> <div style="width: 50%;"> ☐ OUTROS </div> <div style="width: 50%;"> ☐ RESPIRAÇÃO RUIDOSA AO FINAL DA CRISE DE TOSSE (GUINCHO) </div> <div style="width: 50%;"> ☐ APNEIA </div> <div style="width: 50%;"> ☐ FRATURA DE COSTELAS </div> <div style="width: 50%;"> ☐ FEBRE </div> <div style="width: 50%;"> ☐ PERDA DE PESO </div> </div>			
APRESENTOU COMPLICAÇÕES: ☐ PNEUMONIA ☐ OTITE ☐ ENCEFALOPATIA (CONVULSÕES) ☐ DESIDRATAÇÃO ☐ DESNUTRIÇÃO ☐ OUTRAS:			
QUANTAS VEZES O PACIENTE PROCUROU SERVIÇO MÉDICO DE URGÊNCIA/ EMERGÊNCIA? DETALHAR POR ESCRITO AS DATAS.			
FOI HOSPITALIZADO ☐ SIM ☐ NÃO	DURAÇÃO DA HOSPITALIZAÇÃO (EM DIAS) 		
EXAMES COMPLEMENTARES REALIZADOS DURANTE A DOENÇA (NÚMERO DE EXAMES FEITOS): ☐ HEMOGRAMA (____) ☐ RX DE TÓRAX (____) ☐ PCR (____) ☐ CULTURA (____)			
OUTROS EXAMES (NOME DO EXAME E NÚMERALIZADO DE VEZES QUE FOI REALIZADO): 			

PRESCRITO MEDICAÇÃO ENDOVENOSA NA PASSAGEM PELO HOSPITAL? () SIM () NÃO QUAIS:	
PRESCRITO MEDICAÇÃO INALATÓRIA NA PASSAGEM PELO HOSPITAL? () SIM () NÃO QUAIS:	
RECEITADO ANTIBIÓTICO? () SIM () NÃO QUAIS: () AZITROMICINA () CLARITROMICINA () ERITROPOETINA () AMOXACILINA () AMOXA/ CLAVULANATO () SMT+TMP () OUTROS:	
RECEITADO OUTRAS MEDICAÇÕES (ANALGÉSICOS, XAROPES)? () SIM () NÃO QUAIS:	
TEMPO DE ATESTADO MÉDICO (DE AFASTAMENTO) EM DIAS:	
NÚMERO DE CONTADOS DOMUCULARES TESTADOS:	NÚMERO DE CONTADOS DOMUCULARES QUE RECEBERAM ANTIBIÓTICOS:
MEDIDAS DE PREVENÇÃO E CONTROLE: () BLOQUEIO VACINAL () QUIMIOPROFILAXIA () NÃO () IGNORADO	

INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

REFERÊNCIAS

1. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. *Clinical microbiology reviews*. 2016;29(3):449-86.
2. Guiso N. Bordetella pertussis and pertussis vaccines. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1565-9.
3. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. *Clinical microbiology reviews*. 2005;18(2):326-82.
4. Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, Newman TB, Gonzales R. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? *JAMA*. 2010;304(8):890-6.
5. Pertussis vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2010;85(40):385-400.
6. Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S10-8.
7. Hewlett EL, Edwards KM. Clinical practice. Pertussis--not just for kids. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1215-22.
8. Tatti KM, Wu KH, Tondella ML, Cassiday PK, Cortese MM, Wilkins PP, et al. Development and evaluation of dual-target real-time polymerase chain reaction

assays to detect *Bordetella* spp. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2008;61(3):264-72.

9. Leite D. Padronização, validação e utilização da Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real na detecção de *Bordetella pertussis* para o diagnóstico laboratorial da coqueluche 2012.

10. Tiwari T, Murphy TV, Moran J, National Immunization Program CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep*. 2005;54(RR-14):1-16.

11. Guiso N, Wirsing von Konig CH. Surveillance of pertussis: methods and implementation. *Expert review of anti-infective therapy*. 2016;14(7):657-67.

12. Cherry JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. *The Journal of infectious diseases*. 1996;174 Suppl 3:S259-63.

13. Pertussis vaccines: WHO position paper - September 2015. *Wkly Epidemiol Rec*. 2015;90(35):433-58.

14. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine*. 2003;21(17-18):2003-14.

15. Onorato IM, Wassilak SG, Meade B. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. *JAMA*. 1992;267(20):2745-9.

16. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S58-61.

17. Torvaldsen S, McIntyre PB. Effect of the preschool pertussis booster on national notifications of disease in Australia. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(11):956-9.
18. Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohe S, uberall M, Laussucq S, et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics*. 1998;101(1 Pt 1):1-11.
19. Burns DL, Meade BD, Messonnier NE. Pertussis resurgence: perspectives from the Working Group Meeting on pertussis on the causes, possible paths forward, and gaps in our knowledge. *The Journal of infectious diseases*. 2014;209 Suppl 1:S32-5.
20. Revised guidance on the choice of pertussis vaccines: July 2014. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89(30):337-40.
21. Witt MA, Arias L, Katz PH, Truong ET, Witt DJ. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1248-54.
22. Liko J, Robison SG, Cieslak PR. Priming with whole-cell versus acellular pertussis vaccine. *N Engl J Med*. 2013;368(6):581-2.
23. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Guia de Vigilância Epidemiológica. 8ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

24. Cherry JD. Adult pertussis in the pre- and post-vaccine eras: lifelong vaccine-induced immunity? *Expert review of vaccines*. 2014;13(9):1073-80.
25. Falleiros Arlant LH, de Colsa A, Flores D, Brea J, Avila Agüero ML, Hozbor DF. Pertussis in Latin America: epidemiology and control strategies. *Expert review of anti-infective therapy*. 2014;12(10):1265-75.
26. Gil A, Oyaguez I, Carrasco P, Gonzalez A. Hospital admissions for pertussis in Spain, 1995-1998. *Vaccine*. 2001;19(32):4791-4.
27. Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(7):628-34.
28. Pichichero ME, Casey JR. Acellular pertussis vaccines for adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(6 Suppl):S117-26.
29. Skoff TH, Cohn AC, Clark TA, Messonnier NE, Martin SW. Early Impact of the US Tdap vaccination program on pertussis trends. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2012;166(4):344-9.
30. Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012--the resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):785-7.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping cough) 2013 [13 Dez 2013]. Disponible em: <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>.

32. Gabutti G, Rota MC. Pertussis: a review of disease epidemiology worldwide and in Italy. *International journal of environmental research and public health*. 2012;9(12):4626-38.
33. Lutsar I, Anca I, Bakir M, Usonis V, Prymula R, Salman N, et al. Epidemiological characteristics of pertussis in Estonia, Lithuania, Romania, the Czech Republic, Poland and Turkey-1945 to 2005. *European journal of pediatrics*. 2009;168(4):407-15.
34. Barret AS, Ryan A, Breslin A, Cullen L, Murray A, Grogan J, et al. Pertussis outbreak in northwest Ireland, January - June 2010. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*. 2010;15(35).
35. Public Health England (PHE). Whooping cough cases continue to increase [press release]. 2012.
36. Europa Press. Detectan un total de 1.042 casos de tos ferina en Canarias entre enero y octubre de este año. 2012 [06 Jun 2014]. Disponible en: <http://www.europapress.es/islas-canarias/noticia-detectan-total-1042-casos-tos-ferina-canarias-enero-octubre-ano-20121023175128.html>.
37. Romanin V, Agostinho V, Califano G, Sagradini S, Aquino A, Juarez Mdel V, et al. Epidemiological situation of pertussis and strategies to control it: Argentina, 2002-2011. *Archivos argentinos de pediatria*. 2014;112(5):413-20.

38. Villena R, Vidal P, Carrillo F, Salinas M. [Pertussis vaccination in pregnancy: Security and effectiveness in the protection of the infant]. *Revista chilena de pediatria*. 2017;88(3):318-23.
39. Crowcroft NS, Pebody RG. Recent developments in pertussis. *Lancet*. 2006;367(9526):1926-36.
40. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, Miller CA, Cianfrini C, Jennings CE, et al. Infant pertussis: who was the source? *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(11):985-9.
41. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in Bordetella pertussis infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics*. 1997;100(6):E10.
42. Castagnini LA, Munoz FM. Clinical characteristics and outcomes of neonatal pertussis: a comparative study. *J Pediatr*. 2010;156(3):498-500.
43. Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret DD, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of Bordetella pertussis to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(4):293-9.
44. Baptista PN, Magalhaes V, Rodrigues LC, Rocha MA, Pimentel AM. Source of infection in household transmission of culture-confirmed pertussis in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(11):1027-8.
45. Baptista PN, Magalhaes VS, Rodrigues LC. The role of adults in household outbreaks of pertussis. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*. 2010;14(2):e111-4.

46. Berezin EN, de Moraes JC, Leite D, Carvalhanas TR, Yu AL, Blanco RM, et al. Sources of pertussis infection in young babies from Sao Paulo State, Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(12):1289-91.
47. Wendelboe AM, Hudgens MG, Poole C, Van Rie A. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of Bordetella pertussis to young infants. *Emerg Themes Epidemiol*. 2007;4:15.
48. Guimaraes LM, Carneiro EL, Carvalho-Costa FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. *BMC infectious diseases*. 2015;15:442.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coqueluche. Situação Epidemiológica [25 Set 2017]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/635-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z/coqueluche/11196-situacao-epidemiologica-dados>.
50. Guiso N, Wirsing von Konig CH, Forsyth K, Tan T, Plotkin SA. The Global Pertussis Initiative: report from a round table meeting to discuss the epidemiology and detection of pertussis, Paris, France, 11-12 January 2010. *Vaccine*. 2011;29(6):1115-21.
51. Lapidot R, Gill CJ. The Pertussis resurgence: putting together the pieces of the puzzle. *Tropical diseases, travel medicine and vaccines*. 2016;2:26.

52. Luz PM, Codeco CT, Werneck GL. [The resurgence of pertussis in developed countries: a problem for Brazil as well?]. *Cadernos de saude publica*. 2003;19(4):1209-13.
53. Tartof SY, Lewis M, Kenyon C, White K, Osborn A, Liko J, et al. Waning immunity to pertussis following 5 doses of DTaP. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1047-52.
54. Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1730-5.
55. Misegades LK, Winter K, Harriman K, Talarico J, Messonnier NE, Clark TA, et al. Association of childhood pertussis with receipt of 5 doses of pertussis vaccine by time since last vaccine dose, California, 2010. *JAMA*. 2012;308(20):2126-32.
56. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Baxter R. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med*. 2012;367(11):1012-9.
57. van Gent M, Bart MJ, van der Heide HG, Heuvelman KJ, Mooi FR. Small mutations in *Bordetella pertussis* are associated with selective sweeps. *PloS one*. 2012;7(9):e46407.
58. King AJ, van der Lee S, Mohangoo A, van Gent M, van der Ark A, van de Waterbeemd B. Genome-wide gene expression analysis of *Bordetella pertussis* isolates associated with a resurgence in pertussis: elucidation of factors involved in the increased fitness of epidemic strains. *PloS one*. 2013;8(6):e66150.

59. Broder KR, Cortese MM, Iskander JK, Kretsinger K, Slade BA, Brown KH, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-3):1-34.
60. Lee HJ, Choi JH. Tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination for adults: an update. *Clinical and experimental vaccine research*. 2017;6(1):22-30.
61. FDA approval of expanded age indication for a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(37):1279-80.
62. Pichichero ME, Rennels MB, Edwards KM, Blatter MM, Marshall GS, Bologa M, et al. Combined tetanus, diphtheria, and 5-component pertussis vaccine for use in adolescents and adults. *JAMA*. 2005;293(24):3003-11.
63. Halperin SA, Smith B, Russell M, Hasselback P, Guasparini R, Skowronski D, et al. An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine*. 2000;18(14):1312-9.
64. Beytout J, Launay O, Guiso N, Fiquet A, Baudin M, Richard P, et al. Safety of Tdap-IPV given one month after Td-IPV booster in healthy young adults: a placebo-controlled trial. *Human vaccines*. 2009;5(5):315-21.
65. Halperin SA, Sweet L, Baxendale D, Neatby A, Rykers P, Smith B, et al. How soon after a prior tetanus-diphtheria vaccination can one give adult formulation

tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine? *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(3):195-200.

66. Talbot EA, Brown KH, Kirkland KB, Baughman AL, Halperin SA, Broder KR. The safety of immunizing with tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine (Tdap) less than 2 years following previous tetanus vaccination: Experience during a mass vaccination campaign of healthcare personnel during a respiratory illness outbreak. *Vaccine.* 2010;28(50):8001-7.

67. Yih WK, Nordin JD, Kulldorff M, Lewis E, Lieu TA, Shi P, et al. An assessment of the safety of adolescent and adult tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine, using active surveillance for adverse events in the Vaccine Safety Datalink. *Vaccine.* 2009;27(32):4257-62.

68. Centers for Disease C, Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis (Tdap) vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(1):13-5.

69. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, Partridge S, Lee H, Treanor J, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2005;353(15):1555-63.

70. Rank C, Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis vaccine effectiveness after mass immunization of high school students in Australia. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(2):152-3.

71. Baxter R, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, Fireman B, Klein NP. Effectiveness of pertussis vaccines for adolescents and adults: case-control study. *Bmj*. 2013;347:f4249.
72. Wei SC, Tatti K, Cushing K, Rosen J, Brown K, Cassiday P, et al. Effectiveness of adolescent and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine against pertussis. *Clin Infect Dis*. 2010;51(3):315-21.
73. Centers for Disease C, Prevention. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months --- Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60(41):1424-6.
74. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women--Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2013;62(7):131-5.
75. Strebel P, Nordin J, Edwards K, Hunt J, Besser J, Burns S, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996. *The Journal of infectious diseases*. 2001;183(9):1353-9.
76. Kandola K, Lea A, White W, Santos M. A comparison of pertussis rates in the Northwest Territories: Pre- and postacellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents. *The Canadian journal of infectious diseases & medical microbiology = Journal canadien des maladies infectieuses et de la microbiologie medicale*. 2005;16(5):271-4.

77. Quinn HE, McIntyre PB. The impact of adolescent pertussis immunization, 2004-2009: lessons from Australia. *Bulletin of the World Health Organization*. 2011;89(9):666-74.
78. Campbell P, McIntyre P, Quinn H, Hueston L, Gilbert GL, McVernon J. Increased population prevalence of low pertussis toxin antibody levels in young children preceding a record pertussis epidemic in Australia. *PloS one*. 2012;7(4):e35874.
79. Centers for Disease C, Prevention. National vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years--United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(34):885-8.
80. Centers for Disease C, Prevention. National, state, and local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years --- United States, 2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(32):1018-23.
81. Friedrich MJ. Research aims to boost pertussis control. *JAMA*. 2011;306(1):27-9.
82. Bechini A, Tiscione E, Boccalini S, Levi M, Bonanni P. Acellular pertussis vaccine use in risk groups (adolescents, pregnant women, newborns and health care workers): a review of evidences and recommendations. *Vaccine*. 2012;30(35):5179-90.
83. Munoz F, Englund J. Infant pertussis: is cocooning the answer? *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):893-6.

84. Healy CM, Baker CJ. Infant pertussis: what to do next? *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):328-30.
85. Forsyth KD, Campins-Marti M, Caro J, Cherry JD, Greenberg D, Guiso N, et al. New pertussis vaccination strategies beyond infancy: recommendations by the global pertussis initiative. *Clin Infect Dis*. 2004;39(12):1802-9.
86. Libster R, Edwards KM. Re-emergence of pertussis: what are the solutions? *Expert review of vaccines*. 2012;11(11):1331-46.
87. Kretsinger K, Broder KR, Cortese MM, Joyce MP, Ortega-Sanchez I, Lee GM, et al. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adults: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and recommendation of ACIP, supported by the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC), for use of Tdap among health-care personnel. *MMWR Recomm Rep*. 2006;55(RR-17):1-37.
88. Locht C, Mielcarek N. New pertussis vaccination approaches: en route to protect newborns? *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2012;66(2):121-33.
89. Quinn HE, Snelling TL, Habig A, Chiu C, Spokes PJ, McIntyre PB. Parental Tdap boosters and infant pertussis: a case-control study. *Pediatrics*. 2014;134(4):713-20.
90. Skowronski DM, Janjua NZ, Tsafack EP, Ouakki M, Hoang L, De Serres G. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis*. 2012;54(3):318-27.

91. Castagnini LA, Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Munoz FM, Baker CJ. Impact of maternal postpartum tetanus and diphtheria toxoids and acellular pertussis immunization on infant pertussis infection. *Clin Infect Dis*. 2012;54(1):78-84.
92. Maltezou HC, Wicker S, Borg M, Heininger U, Puro V, Theodoridou M, et al. Vaccination policies for health-care workers in acute health-care facilities in Europe. *Vaccine*. 2011;29(51):9557-62.
93. Van Rie A, Wendelboe AM, Englund JA. Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S62-5.
94. Healy CM, Rench MA, Baker CJ. Importance of timing of maternal combined tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) immunization and protection of young infants. *Clin Infect Dis*. 2013;56(4):539-44.
95. Leuridan E, Hens N, Peeters N, de Witte L, Van der Meeren O, Van Damme P. Effect of a prepregnancy pertussis booster dose on maternal antibody titers in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(7):608-10.
96. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune responses in infants whose mothers received Tdap vaccine during pregnancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(11):1257-60.
97. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, et al. Safety and immunogenicity of tetanus diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311(17):1760-9.

98. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *Bmj*. 2014;349:g4219.
99. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014;384(9953):1521-8.
100. Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis*. 2015;60(3):333-7.
101. Novas Recomendações para Vigilância Epidemiológica da Coqueluche [Internet]. 2014 [cited 08 Jun 2017]. Disponível em: www.portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/15/Coq-NI-Novas-Recomenda----es-02-06-2014-FINAL.pdf.
102. Centre for Reviews and Dissemination. Systematic Reviews: CRD's guidance for undertaking reviews in health care.: University of York; 2008. Disponível em: www.york.ac.uk/media/crd/Systematic_Reviews.pdf.
103. Sartori AMC, de Soarez PC, Fernandes EG, Gryninger LCF, Viscondi JYK, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal maternal immunization with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. *Vaccine*. 2016;34(13):1531-9.

104. de Melker HE, Versteegh FG, Schellekens JF, Teunis PF, Kretzschmar M. The incidence of Bordetella pertussis infections estimated in the population from a combination of serological surveys. The Journal of infection. 2006;53(2):106-13.
105. Inflation Calculator [20 Set 2017]. Disponível em: <http://fxtop.com/en/inflation-calculator.php>.
106. Organisation for Economic Co-operation and Development [20 Set 2017]. Disponível em: <http://www.oecd.org/std/ppp>.
107. Estados@: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística -IBGE; [20 Out 2016]. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/estadosat/>.
108. TABNET: DATASUS; [20 Out 2016]. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=02>.
109. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados - SEADE [20 Out 2016]. Disponível em: <http://www.seade.gov.br/>.
110. Klein NP, Bartlett J, Fireman B, Baxter R. Waning Tdap Effectiveness in Adolescents. Pediatrics. 2016;137(3):e20153326.
111. Wearing HJ, Rohani P. Estimating the duration of pertussis immunity using epidemiological signatures. PLoS pathogens. 2009;5(10):e1000647.
112. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.

113. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*. 2013;31(4):618-25.
114. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, medicamentos e OPM do SUS - SIGTAP [24 jun 2016]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
115. Banco de Preços em Saúde - BPS [20 Set 2017]. Disponível em: <http://bps.saude.gov.br/bps/login.jsf>.
116. Governo do Estado de Minas Gerais. Secretaria de Estado da Saúde. Subsecretaria de Vigilância e Proteção a Saúde. Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador. Diretoria de Vigilância Epidemiológica. Coordenadoria de Doenças e Agravos Transmissíveis. Protocolo de vigilância epidemiológica de coqueluche [17 Out 2017]. Disponível em: <http://saude.mg.gov.br/images/documentos/Protocolo%20preliminar%20de%20coqueluche%20%20final.pdf>.
117. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Centro de Epidemiologia. Guia rápido de manejo epidemiológico das doenças imunopreveníveis. 2015 [17 Out 2017]. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/book_guia_rapido.pdf.
118. Novaes HMD, Silva GA, Ayres AR, Itria A, Rama C, Sartori AM, et al. Avaliação tecnológica de vacinas para a prevenção de infecção por papilomavírus humano (HPV): estudo de custo-efetividade da incorporação de vacina contra HPV no Programa Nacional de Imunizações/PNI do Brasil. 2012.

119. Dólar diário [24 jun 2016]. Disponível em: <http://www.yahii.com.br/dolardiario11.html>.
120. Tábuas Completas de Mortalidade 2015: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE; [09 Jun 2017]. Disponível em: https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2015/defaulttab_xls.shtm.
121. Purdy KW, Hay JW, Botteman MF, Ward JI. Evaluation of strategies for use of acellular pertussis vaccine in adolescents and adults: a cost-benefit analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39(1):20-8.
122. Caro JJ, Getsios D, El-Hadi W, Payne K, O'Brien JA. Pertussis immunization of adolescents in the United States: an economic evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(5 Suppl):S75-82.
123. Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics*. 2005;115(6):1675-84.
124. Calugar A, Ortega-Sanchez IR, Tiwari T, Oakes L, Jahre JA, Murphy TV. Nosocomial pertussis: costs of an outbreak and benefits of vaccinating health care workers. *Clin Infect Dis*. 2006;42(7):981-8.
125. Lee GM, Murphy TV, Lett S, Cortese MM, Kretsinger K, Schauer S, et al. Cost effectiveness of pertussis vaccination in adults. *American journal of preventive medicine*. 2007;32(3):186-93.

126. Coudeville L, Van Rie A, Getsios D, Caro JJ, Crepey P, Nguyen VH. Adult vaccination strategies for the control of pertussis in the United States: an economic evaluation including the dynamic population effects. *PloS one*. 2009;4(7):e6284.
127. Terranella A, Asay GR, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: a decision analysis. *Pediatrics*. 2013;131(6):e1748-56.
128. Ding Y, Yeh SH, Mink CA, Zangwill KM, Allred NJ, Hay JW. Cost-benefit analysis of hospital based postpartum vaccination with combined tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap). *Vaccine*. 2013;31(22):2558-64.
129. McGarry LJ, Krishnarajah G, Hill G, Skornicki M, Pruttivarasin N, Masseria C, et al. Cost-effectiveness analysis of Tdap in the prevention of pertussis in the elderly. *PloS one*. 2013;8(9):e67260.
130. McGarry LJ, Krishnarajah G, Hill G, Masseria C, Skornicki M, Pruttivarasin N, et al. Cost-effectiveness of Tdap vaccination of adults aged ≥ 65 years in the prevention of pertussis in the US: a dynamic model of disease transmission. *PloS one*. 2014;9(1):e72723.
131. Talbird SE, Graham J, Mauskopf J, Masseria C, Krishnarajah G. Impact of tetanus, diphtheria, and acellular pertussis (Tdap) vaccine use in wound management on health care costs and pertussis cases. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2015;21(1):88-99, a-c.

132. Kamiya H, Cho BH, Messonnier ML, Clark TA, Liang JL. Impact and cost-effectiveness of a second tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine dose to prevent pertussis in the United States. *Vaccine*. 2016;34(15):1832-8.
133. Atkins KE, Fitzpatrick MC, Galvani AP, Townsend JP. Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination During Pregnancy in the United States. *American journal of epidemiology*. 2016;183(12):1159-70.
134. Westra TA, de Vries R, Tamminga JJ, Sauboin CJ, Postma MJ. Cost-effectiveness analysis of various pertussis vaccination strategies primarily aimed at protecting infants in the Netherlands. *Clinical therapeutics*. 2010;32(8):1479-95.
135. de Vries R, Kretzschmar M, Schellekens JF, Versteegh FG, Westra TA, Roord JJ, et al. Cost-effectiveness of adolescent pertussis vaccination for the Netherlands: using an individual-based dynamic model. *PloS one*. 2010;5(10):e13392.
136. Rozenbaum MH, De Cao E, Postma MJ. Cost-effectiveness of pertussis booster vaccination in the Netherlands. *Vaccine*. 2012;30(50):7327-31.
137. Lugner AK, van der Maas N, van Boven M, Mooi FR, de Melker HE. Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine*. 2013;31(46):5392-7.

138. Iskedian M, Walker JH, Hemels ME. Economic evaluation of an extended acellular pertussis vaccine programme for adolescents in Ontario, Canada. *Vaccine*. 2004;22(31-32):4215-27.
139. Iskedian M, Walker JH, De Serres G, Einarson TR. Economic evaluation of an extended acellular pertussis vaccine program for adolescents in Quebec, Canada. *Paediatric drugs*. 2005;7(2):123-36.
140. Greer AL, Fisman DN. Use of models to identify cost-effective interventions: pertussis vaccination for pediatric health care workers. *Pediatrics*. 2011;128(3):e591-9.
141. Edmunds WJ, Brisson M, Melegaro A, Gay NJ. The potential cost-effectiveness of acellular pertussis booster vaccination in England and Wales. *Vaccine*. 2002;20(9-10):1316-30.
142. van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Miller E. Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *The Journal of infection*. 2016;73(1):28-37.
143. Scuffham PA, McIntyre PB. Pertussis vaccination strategies for neonates--an exploratory cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2004;22(21-22):2953-64.
144. Lee GM, Riffelmann M, Wirsing von Konig CH. Cost-effectiveness of adult pertussis vaccination in Germany. *Vaccine*. 2008;26(29-30):3673-9.
145. Meregaglia M, Ferrara L, Melegaro A, Demicheli V. Parent "cocoon" immunization to prevent pertussis-related hospitalization in infants: the case of Piemonte in Italy. *Vaccine*. 2013;31(8):1135-7.

146. Itatani T, Shimizu S, Iwasa M, Ohkusa Y, Hayakawa K. Cost-effectiveness analysis of a pertussis vaccination programme for Japan considering intergenerational infection. *Vaccine*. 2013;31(27):2891-7.
147. Fernandez-Cano MI, Armadans Gil L, Campins Marti M. Cost-benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine*. 2015;33(19):2213-20.
148. Halperin SA, Bortolussi R, MacLean D, Chisholm N. Persistence of pertussis in an immunized population: results of the Nova Scotia Enhanced Pertussis Surveillance Program. *J Pediatr*. 1989;115(5 Pt 1):686-93.
149. Sutter RW, Cochi SL. Pertussis hospitalizations and mortality in the United States, 1985-1988. Evaluation of the completeness of national reporting. *JAMA*. 1992;267(3):386-91.
150. Riffelmann M, Littmann M, Hulsse C, O'Brien J, Wirsing von Konig CH. [Pertussis: incidence, symptoms and costs]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2006;131(50):2829-34.
151. Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA*. 1996;275(21):1672-4.
152. Gilberg S, Njamkepo E, Du Chatelet IP, Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a french area with very high whole-cell vaccine coverage. *The Journal of infectious diseases*. 2002;186(3):415-8.

153. Miller E, Fleming DM, Ashworth LA, Mabbett DA, Vurdien JE, Elliott TS. Serological evidence of pertussis in patients presenting with cough in general practice in Birmingham. *Communicable disease and public health*. 2000;3(2):132-4.
154. Schmitt-Grohe S, Cherry JD, Heininger U, Uberall MA, Pineda E, Stehr K. Pertussis in German adults. *Clin Infect Dis*. 1995;21(4):860-6.
155. de Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PG, Schellekens JF, van der Klis FR, Mollema L, et al. Seroprevalence of pertussis in The Netherlands: evidence for increased circulation of *Bordetella pertussis*. *PloS one*. 2010;5(12):e14183.
156. Cortese MM, Baughman AL, Brown K, Srivastava P. A "new age" in pertussis prevention new opportunities through adult vaccination. *American journal of preventive medicine*. 2007;32(3):177-85.
157. De Soarez PC, Sartori AM, Santos A, Itria A, Novaes HM, Martelli CM. Contributions from the systematic review of economic evaluations: the case of childhood hepatitis A vaccination in Brazil. *Cadernos de saude publica*. 2012;28(2):211-28.
158. Jackson DW, Rohani P. Perplexities of pertussis: recent global epidemiological trends and their potential causes. *Epidemiology and infection*. 2014;142(4):672-84.
159. Centers for Disease C, Prevention. School-associated pertussis outbreak--Yavapai County, Arizona, September 2002-February 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53(10):216-9.

160. Winter K, Glaser C, Watt J, Harriman K, Centers for Disease C, Prevention. Pertussis epidemic--California, 2014. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2014;63(48):1129-32.
161. Centers for Disease C, Prevention. Pertussis epidemic--Washington, 2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012;61(28):517-22.
162. Centers for Disease C, Prevention. Pertussis--United States, 2001-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2005;54(50):1283-6.
163. Gkentzi D, Katsakiori P, Marangos M, Hsia Y, Amirthalingam G, Heath PT, et al. Maternal vaccination against pertussis: a systematic review of the recent literature. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 2017;102(5):F456-F63.
164. Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Castagnini LA. Evaluation of the impact of a pertussis cocooning program on infant pertussis infection. Pediatr Infect Dis J. 2015;34(1):22-6.
165. Woods B, Revill P, Sculpher M, Claxton K. Country-Level Cost-Effectiveness Thresholds: Initial Estimates and the Need for Further Research. Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research. 2016;19(8):929-35.
166. Williams WW, Lu PJ, O'Halloran A, Kim DK, Grohskopf LA, Pilishvili T, et al. Surveillance of Vaccination Coverage among Adult Populations - United States, 2015. Morbidity and mortality weekly report Surveillance summaries. 2017;66(11):1-28.

167. Zoldi V, Sane J, Nohynek H, Virkki M, Hannila-Handelberg T, Mertsola J. Decreased incidence of pertussis in young adults after the introduction of booster vaccine in military conscripts: Epidemiological analyses of pertussis in Finland, 1995-2015. *Vaccine*. 2017;35(39):5249-55.
168. PNAD – Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios. Rio de Janeiro: 2008.