PATRÍCIA COELHO DE SOÁREZ

**Uso de modelos de análise de decisão nos programas
de vacinação contra a varicela**

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

**Área de concentração: Medicina
Preventiva**

**Orientadora: Profa. Dra. Hillegonda
Maria Dutilh Novaes**

**SÃO PAULO
2009**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

De Soárez, Patrícia Coelho

Uso de modelos de análise de decisão nos programas de vacinação contra a
varicela / Patrícia Coelho de Soárez. -- São Paulo, 2009.

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

Departamento de Medicina Preventiva.

Área de concentração: Medicina Preventiva.

Orientadora: Hillegonda Maria Dutilh Novaes.

Descritores: 1.Avaliação de custo-efetividade 2.Custos e análises de custo
3.Modelos epidemiológicos 4.Modelos econômicos 5.Imunidade coletiva
6.Varicela

USP/FM/SBD-174/09

DEDICATÓRIA

A Deus, porque é Ele quem efetua em nós tanto o querer, como o realizar.

Ao meu amado esposo Guilherme, pela paciência, dedicação e amor incondicional.

Às minhas filhas Beatriz e Júlia, pela alegria e sentido que trouxeram à minha vida.

Aos meus queridos pais, Inocência e Graça, os grandes responsáveis pela minha formação, amigos para toda a vida, por todo o amor e carinho recebido, minha profunda gratidão.

À minha irmã, Roberta, minha grande amiga, pelo incentivo constante.

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos à Profa. Dra. Hillegonda Maria Dutilh Novaes, Professora Associada do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que além das orientações acadêmicas e metodológicas, me orientou para a vida e me presenteou com a sua amizade e carinho constantes.

A todos os participantes do Projeto “Estudos de custo-efetividade da incorporação de novas vacinas à rotina do Programa Nacional de Imunizações: rotavírus, varicela, pneumocócica conjugada, hepatite A e meningocócica C conjugada”.

À Dra. Ana Marli Christovan Sartori, médica-preceptora da Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e colaboração em várias etapas da realização deste trabalho.

Ao Jorge Padovan, economista, professor do Grupo Interdepartamental de Economia da Saúde da Escola Paulista de Medicina da Universidade da Universidade Federal de São Paulo pela participação essencial na construção do modelo estático.

À Miriam Regina de Souza, Apoio a Informática, Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo auxílio com os bancos de dados e formatação final da tese.

Ao Doutor Mark H. Rozenbaum, Professor do “Groningen Research Institute of Pharmacy (GRIP), University of Groningen” pelo envio de artigos tão preciosos.

Às instituições que viabilizaram a realização deste trabalho: Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, Ministério da Saúde e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	i
AGRADECIMENTOS	ii
SUMÁRIO	iv
LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE GRÁFICOS	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE SIGLAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiii
RESUMO	xv
SUMMARY	xvi
1 INTRODUÇÃO	01
1.1 Avaliação econômica	03
1.2 Avaliação econômica de programas de vacinação	09
1.2.1 Avaliação econômica de programas de vacinação infantil universal contra varicela	13
1.2.1.1 Varicela e herpes zoster	13
1.2.1.2 Vacinação contra varicela	14
1.2.1.3 Revisão das avaliações econômicas de programas de vacinação infantil universal contra varicela	15
1.3 Uso de modelos de análise de decisão em saúde	44
1.3.1 Definições de modelo	44
1.3.2 Boas práticas para modelos de análise de decisão em saúde ..	45
1.3.3 Importância da modelagem	47
1.3.4 Preocupações com a modelagem	48
1.4 Tipos de modelos de análise de decisão em saúde	50
1.4.1 Árvore de Decisão	55
1.4.1.1 Indicações de uso	55
1.4.1.2 Estrutura geral e definições	55

	1.4.1.3 Método de análise.....	57
	1.4.1.4 Limitações de uso.....	59
	1.4.2 Modelos de Markov	60
	1.4.2.1 Indicações de uso	60
	1.4.2.2 Estrutura geral e definições	61
	1.4.2.3 Método de análise.....	63
	1.4.2.4 Limitações de uso.....	66
	1.4.3 Modelos matemáticos em epidemiologia.....	66
	1.4.3.1 Modelos matemáticos para varicela	71
	1.5 A importância da escolha do modelo	87
	1.6 Comparação entre modelos estáticos e dinâmicos	88
2	OBJETIVOS	90
3	MÉTODOS	91
	3.1 População de estudo.....	91
	3.2 Desenho de estudo	91
	3.2.1 Estratégias comparadas	91
	3.2.2 Perspectiva	92
	3.2.3 Medidas de desfecho	92
	3.2.4 Horizonte temporal.....	93
	3.2.5 Desconto.....	93
	3.2.6 Análise de sensibilidade	94
	3.3 Tipos de modelos de decisão.....	95
	3.3.1 Modelo Dinâmico.....	95
	3.3.2 Modelo Estático (árvore de decisão).....	104
	3.4 Fontes de dados	108
	3.4.1 Estimativas epidemiológicas	108
	3.4.2 Estimativas da vacinação	110
	3.4.3 Estimativas de custos	110
	3.4.4 Dados utilizados no modelo dinâmico	116
	3.4.5 Dados utilizados no modelo estático (árvore de decisão)	118
4	RESULTADOS	131
	4.1 Modelo Dinâmico	131

	4.1.1	Carga atual da varicela	137
	4.1.2	Impacto do Programa de Imunização Infantil Universal	137
	4.1.3	Análise de custo-efetividade	140
	4.1.4	Análise de sensibilidade	140
	4.2	Modelo Estático (árvore de decisão).....	142
	4.2.1	Carga atual da varicela	142
	4.2.2	Impacto do Programa de Imunização Infantil Universal	142
	4.2.3	Análise de custo-efetividade	144
	4.2.4	Análise de sensibilidade	144
5		DISCUSSÃO.....	146
	5.1	Diferenças práticas entre os dois modelos	148
	5.2	Comparação das estimativas utilizadas nos Modelos Dinâmico e Estático	150
	5.2.1	Estimativas semelhantes utilizadas nos dois modelos.....	151
	5.2.2	Estimativas diferentes utilizadas nos dois modelos	151
	5.2.3	Estimativas semelhantes utilizadas nos dois modelos, mas com valores diferentes.....	154
	5.3	Comparação dos resultados dos Modelos Dinâmico e Estático.....	155
	5.3.1	Número de casos de varicela estimados	155
	5.4	Impacto dos resultados dos Modelos Dinâmico e Estático no processo de tomada de decisão	161
	5.4.1	Análise da RCEI com parâmetro de comparação.....	161
6		CONCLUSÕES.....	171
7		ANEXOS	173
8		REFERÊNCIAS	186

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Representação gráfica do modelo de árvore de decisão.....	56
Figura 2	Representação gráfica da análise de “roll back”	58
Figura 3	Representação gráfica do modelo de Markov	62
Figura 4	Distribuição da coorte de 1000 pessoas nos ciclos de um modelo de Markov	64
Figura 5	Representação gráfica da simulação de Monte Carlo	65
Figura 6	Diagrama de transferência do modelo MSEIR	68
Figura 7	Representação diagramática do modelo compartimental estruturado pela idade descrevendo a prevalência de varicela e herpes zoster	72
Figura 8	Representação diagramática do modelo de Halloran	74
Figura 9	Diagrama de transferência do modelo varicela-zoster com vacinação	78
Figura 10	Diagrama de transferência dos modelos de varicela e zoster.....	81
Figura 11	Representação diagramática do modelo EVITA.....	86
Figura 12	Representação gráfica do modelo dinâmico sem vacinação	97
Figura 13	Ilustração esquemática do modelo compartimental SIRV	98
Figura 14	Árvore de decisão simplificada.....	106
Figura 15	Fluxo das árvores de decisão.....	107
Figura 16	Força de infecção sem vacinação.....	133
Figura 17	Força de infecção com vacinação (cobertura vacinal = 75% e eficácia da vacina = 85%)	134
Figura 18	Força de infecção com vacinação (cobertura vacinal de 80% e eficácia da vacina = 85%)	135
Figura 19	Força de infecção com vacinação (cobertura vacinal de 85% e eficácia da vacina = 85%)	136

LISTA DE GRÁFICOS

- Gráfico 1 Dados de soroprevalência, a curva ajustada correspondente (linha tracejada e escala da esquerda) e a força de infecção (linha contínua e escala da direita) da varicela em Caieiras, Estado de São Paulo, Brasil, 1990131
- Gráfico 2 Número de novas infecções estimadas pelo modelo matemático na ausência de vacinação e para as três coberturas vacinais (75%, 80% e 85%), considerando uma eficácia de 85%132
- Gráfico 3 Número de casos de varicela estimados segundo tipo de modelo156

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Taxas de conversão para o Euro	20
Tabela 2	Avaliações econômicas de programas de vacinação infantil universal - Todos os custos em dólares PPC (Paridade do Poder de Compra) de 2008.....	22
Tabela 3	Características metodológicas das avaliações econômicas de programas de vacinação infantil universal.....	31
Tabela 4	Características dos custos indiretos incluídos nos estudos com perspectiva da sociedade. Todos os custos em dólares PPC (Paridade do Poder de Compra) de 2008.....	34
Tabela 5	Características do modelo	38
Tabela 6	Pressupostos da vacina assumidos nas análises econômicas de varicela	41
Tabela 7	Custo do tratamento de encefalopatia por paciente (CID G80.0), Brasil, 2006	112
Tabela 8	População economicamente ativa. Brasil, 2003.....	113
Tabela 9	Renda Mensal de todos os trabalhos. Brasil, reais de 2004	114
Tabela 10	Renda diária ¹ Brasil, 2004	114
Tabela 11	Custo de produtividade para caso de sequela permanente por encefalite por varicela, Brasil, 2004.....	115
Tabela 12	Estimativas dos desfechos de saúde do modelo dinâmico.....	116
Tabela 13	Estimativas da vacinação do modelo dinâmico	116
Tabela 14	Estimativas de custo do modelo dinâmico	117
Tabela 15	Estimativas de custo por caso de varicela, por idade, tipo de tratamento e perspectiva da análise.....	118

Tabela 16	Distribuição do número de casos e coeficiente de incidência / 100 000 segundo faixa etária, DIR XV Piracicaba, 2005	120
Tabela 17	Coeficiente de incidência /100 000 segundo país e faixa etária	122
Tabela 18	Proporção de casos de varicela atendidos nos serviços de saúde segundo faixa etária e país	123
Tabela 19	População menor de 1 ano de idade por ano. Brasil – 2000 a 2006	124
Tabela 20	Número de hospitalizações por Diagnóstico (CID10) e Faixa etária. Movimento de AIH – Arquivos Reduzidos - Brasil - 2003 a 2006	126
Tabela 21	Número médio de internações por varicela (B01) por ano e faixa etária. Brasil - 2003 a 2006	127
Tabela 22	Estimativas da varicela por faixa etária. Brasil - 2003 a 2006.....	127
Tabela 23	Número médio de óbitos por varicela (B01) por ano e faixa etária. Brasil - 2003 a 2006	128
Tabela 24	Parâmetros clínicos do modelo estático (árvore de decisão)	129
Tabela 25	Estimativas de custos por caso de varicela do modelo estático (árvore de decisão), por idade, tipo de tratamento e perspectiva da análise, em reais de 2004	130
Tabela 26	Número de casos de varicela acumulados, nos cenário sem e com vacinação, considerando eficácia da vacina de 85%, de acordo com cobertura vacinal alcançada, horizonte temporal de 30 anos, Brasil	137
Tabela 27	Estimativas do modelo dinâmico de custo e impacto da doença, segundo perspectiva e estratégia de vacinação	139
Tabela 28	Razão de custo-efetividade incremental do Programa de vacinação infantil universal no Brasil, por perspectiva (análise do caso-base), em reais de 2004	140
Tabela 29	Análise de sensibilidade univariada, de acordo com a perspectiva	141
Tabela 30	Estimativas do modelo estático de custo e impacto da doença, segundo perspectiva e estratégia de vacinação	143

Tabela 31	Razão de custo-efetividade incremental do Programa de vacinação infantil universal no Brasil, por perspectiva (análise do caso-base), em reais de 2004	144
Tabela 32	Análise de sensibilidade univariada, de acordo com a perspectiva	145
Tabela 33	Número de casos de varicela estimados segundo tipo de modelo	157

LISTA DE SIGLAS

ABCFARMA	Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico
AACD	Associação de Assistência à Criança Deficiente
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
EUA	Estados Unidos da América
EUROSTAT	Statistical Office of the European Communities
EUROVAR	European Working Group on Varicella
EVITA	Economic Varicella Vaccination Tool for Analysis
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PNI	Programa Nacional de Imunizações
SIA	Sistema de Informações Ambulatoriais
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade

LISTA DE ABREVIATURAS

ACB	Análise de custo-benefício
ACE	Análise de custo-efetividade
ACU	Análise de custo-“utility”
AIH	Autorização de Internação Hospitalar
CPI	Consumer Price Index
DNA	Deoxyribonucleic acid
e.g.	exempli gratia
HCPI	Harmonised Consumer Price Index
HPV	Human papillomavirus
HZ	Herpes Zoster
i.e.	id est
IPCA	Índice de Preços ao Consumidor Amplo
MQAIQ	Matriz Quem Adquire Infecção de Quem
MMR	Measles, Mumps, and Rubella
MMRV	Measles, Mumps, Rubella and Varicella
MSEIR	Maternal passive immunity Susceptible Exposed Infectious Recovered
MSEIRS	Maternal passive immunity Susceptible Exposed Infectious Recovered Susceptible
PEA	População Economicamente Ativa
PPC	Paridade do Poder de Compra

PS	Pronto socorro
QALY	Quality-Adjusted Life Year
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SEI	Susceptible Exposed Infectious
SEIR	Susceptible Exposed Infectious Recovered
SEIRS	Susceptible Exposed Infectious Recovered Susceptible
SEIS	Susceptible Exposed Infectious Susceptible
SI	Susceptible Infectious
SIR	Susceptible Infectious Recovered
SIRS	Susceptible Infectious Recovered Susceptible
SIS	Susceptible Infectious Susceptible
UBS	Unidade Básica de Saúde
VVZ	Vírus Varicela Zoster

RESUMO

De Soárez, PC. *Uso de modelos de análise de decisão nos programas de vacinação contra a varicela* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009. 197p

INTRODUÇÃO: A escolha entre diferentes modelos de análise de decisão introduz variabilidade nos resultados das avaliações econômicas. Modelos estáticos não captam os efeitos indiretos da vacinação comprometendo a avaliação geral dos benefícios da vacinação. Neste trabalho foram desenvolvidos um modelo dinâmico e um modelo estático para a análise de custo-efetividade (ACE) da vacina contra varicela e foram comparados os resultados obtidos com os dois modelos. **MÉTODOS:** Avaliação econômica completa do tipo ACE usando modelagem. As análises compararam duas estratégias: 1) introdução da vacinação infantil de rotina aos 12 meses de vida; versus 2) situação existente (vacinação após os surtos em creches e vacinação de imunodeprimidos). As análises foram conduzidas no horizonte temporal de 30 anos. **RESULTADOS:** O modelo dinâmico estimou que na ausência do programa de vacinação ocorreriam 2 915 294 casos de varicela por ano no Brasil, resultando em 879 095 casos ambulatoriais, 4 507 hospitalizações, 119 mortes e 4 casos de sequela. O custo total anual da varicela foi estimado em R\$27 378 957 para a sociedade e em R\$14 412 610 para o sistema de saúde. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por ano de vida salvo foi R\$14 749 na perspectiva da sociedade e R\$16 582 na perspectiva do sistema de saúde. O modelo estático estimou que na ausência do programa de vacinação ocorreriam 1 656 547 casos de varicela por ano no Brasil, resultando em 629 488 casos ambulatoriais, 5 120 hospitalizações, 82 mortes e 1 caso de sequela. O custo total anual da varicela foi estimado em R\$17 311 412 para a sociedade e em R\$9 570 551 para o sistema de saúde. A RCEI por ano de vida salvo foi R\$35 254 na perspectiva da sociedade e R\$36 599 na perspectiva do sistema de saúde. Aplicando o limiar de custo-efetividade da Organização Mundial de Saúde (OMS) aos resultados obtidos com o modelo dinâmico a vacinação foi considerada uma estratégia custo-efetiva o mesmo não aconteceu com os resultados do modelo estático. Na análise de sensibilidade da taxa de incidência utilizada no modelo estático a RCEI por ano de vida salvo foi R\$19 905 na perspectiva da sociedade e R\$21 176 na perspectiva do sistema de saúde e a vacinação foi considerada custo-efetiva. **CONCLUSÃO:** A estimativa de custo-efetividade de programas de vacinação exige o uso de um modelo apropriado. O que é julgado como apropriado será influenciado pelo contexto da avaliação proposta, conhecimento da epidemiologia da doença, disponibilidade de dados e existência de uma equipe qualificada para construir e interpretar os resultados desses modelos.

Descritores: 1 – Avaliação de custo-efetividade, 2 - Custos e análises de custo, 3 – Modelos epidemiológicos, 4 – Modelos econômicos, 5 – Imunidade coletiva, 6 - Varicela

SUMMARY

De Soárez, PC. *Use of decision analysis models in the programs of vaccination against varicella* [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo”; 2009. 197p

BACKGROUND: The choice between different decision analysis models introduces variability in the results of economic evaluations. Static models do not take into account the indirect effects of vaccination, thus compromising the overall assessment of vaccination benefits. This work developed two models – one dynamic and another static – to conduct cost-effectiveness analyses (CEA) of varicella vaccine, comparing the results of the two. **METHODS:** Comprehensive economic evaluation – CEA – using modeling. The analysis compared two strategies: 1) introduction of routine vaccination for children under 12 months, versus 2) current situation (vaccination after outbreaks in nurseries and vaccination of immunocompromised). The time horizon of the analysis was 30 years. **RESULTS:** The dynamic model estimated that in the absence of the vaccination program, 2 915 294 cases of varicella occurred every year in Brazil, resulting in 879,095 outpatient cases, 4,507 hospitalizations, 119 deaths and 4 sequela cases. The total annual cost of varicella was estimated at R\$ 27,378,957 for the society and at R\$ 14,412,610 for the health care system. From the perspective of society, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was R\$ 14,749 per life-year saved, while from the perspective of the health care system, it amounted to R\$ 16,582. The model estimated that, in the absence of a vaccination program, there would be 1,656,547 cases of varicella every year in Brazil, resulting in 629,488 outpatient cases, 5,120 hospitalizations, 82 deaths and 1 case of sequela. The total annual cost of varicella was estimated at R\$ 17,311,412 for the society, and at R\$ 9,570,551 for the health care system. The ICER was R\$ 35,254 and R\$ 36,599 from the perspective of society and the health care system, respectively. When applying the World Health Organization (WHO)'s cost-effectiveness threshold to the dynamic model results, vaccination was considered a cost-effective strategy; this was nevertheless not the case with the static model. In the sensitivity analysis for the incidence rate employed in the static model, the ICER was R\$ 19,905 per life-year saved from the perspective of society, and R\$ 21,176 from the perspective of the health care system, with vaccination deemed cost-effective. **CONCLUSION:** Estimating the cost-effectiveness of vaccination programs requires the use of an appropriate model. Establishing an appropriate course of action will depend on the context of proposal evaluation, understanding of disease epidemiology, availability of data, and the existence of a qualified team to build these models and interpret their results.

Descriptors: 1 – Cost-effectiveness Evaluation, 2- Costs and Cost Analysis, 3 – Epidemiologic models, 4 – Models, economic, 5 – Immunity, Herd, 6- Chickenpox

1. INTRODUÇÃO

A maioria das avaliações econômicas de programas de imunização utiliza modelos de análise de decisão para comparar os custos e benefícios das estratégias avaliadas. Em programas de vacinação, os benefícios imediatos em termos de redução de risco de infecção e menor número de casos ocorrem em toda a população, vacinada e não vacinada.

Para se construir uma estimativa acurada destes benefícios é preciso modelar muito bem o processo infeccioso subjacente, e para isso a escolha do modelo é fundamental. Quando o modelo consegue considerar efeitos indiretos da vacinação, como a imunidade de rebanho, aumenta a probabilidade do programa ser avaliado como custo-efetivo. A escolha do modelo pode afetar profundamente a estimativa de custo-efetividade da vacina.

Neste trabalho, os modelos serão divididos em duas categorias principais: estáticos e dinâmicos. A diferença fundamental, é que nos modelos estáticos a força de infecção (taxa pela qual os suscetíveis se tornam infectados) é um parâmetro fixo, e nos modelos dinâmicos a força de infecção depende do número de infectados naquela população.

No caso particular da varicela, a escolha por um modelo dinâmico permitirá avaliar a imunidade de rebanho e o impacto da vacinação na história natural do zoster na população.

Comparações quantitativas e qualitativas entre os modelos escolhidos para avaliar estratégias de vacinação específicas constituem um tópico de pesquisa

inexplorado. A descrição, documentação e explicação dos diferentes resultados obtidos com cada um deles é de fundamental importância para orientar não só o processo de escolha dos técnicos (modeladores e executores de avaliação econômica), mas também para orientar os gestores do setor saúde no processo de tomada de decisão.

Tomando a varicela como exemplo, serão desenvolvidos dois modelos, um dinâmico e um estático, para análise de custo-efetividade do programa de imunização universal infantil para varicela. Serão discutidas as diferenças práticas na construção dos modelos, os caminhos percorridos na construção das estimativas, os resultados obtidos e a possibilidade de impacto na estimativa de custo-efetividade e no processo de decisão.

Em virtude da escassa literatura nacional sobre os diversos conceitos que serão abordados e discutidos neste trabalho, procurou-se organizar uma revisão dos temas principais para proporcionar ao leitor um embasamento teórico e facilitar a leitura do trabalho e compreensão dos resultados.

Este capítulo iniciará com a revisão de alguns princípios gerais da avaliação econômica, e em particular, da avaliação econômica de programas de vacinação, prosseguindo com uma ampla revisão da literatura das avaliações econômicas de varicela. Em seguida, serão abordadas em profundidade, considerações importantes a respeito do uso e tipos de modelos de análise decisão em saúde. Finalizando com as grandes questões que serão repetidas ao longo do trabalho, que são a importância da escolha do modelo e a comparação entre os modelos estáticos e dinâmicos.

1.1 Avaliação econômica

O crescimento exponencial dos gastos em saúde, especialmente a partir da década de 80, tem contribuído para o aumento do interesse por estudos de avaliação econômica. O desenvolvimento e incorporação contínua de novas tecnologias nos sistemas de saúde exerce uma enorme pressão nos orçamentos públicos, e uma quantidade crescente de recursos deve ser destinada ao setor saúde para garantir a mesma cobertura para a população. Essa situação tem levado à necessidade de realizar escolhas entre diferentes tecnologias a serem incorporadas, o que estimula a busca pela eficiência na alocação de recursos no setor saúde.

O conceito econômico de escassez se fez mais presente no setor saúde e os gestores dos sistemas de saúde começaram a perceber que; 1) os recursos são e sempre serão escassos e finitos, e 2) em todas as sociedades a disponibilidade crescente de novas tecnologias sempre excederá a capacidade de oferta do pagador do sistema. A impossibilidade de atender a todas as demandas seja na área da saúde ou em qualquer setor da sociedade exige a realização de escolhas; o que fazer, quanto fazer e para quem fazer (Drummond et al., 1997).

Estas escolhas têm sido feitas ao longo do tempo baseadas em diversos critérios, alguns explícitos e outros, na grande maioria das vezes, implícitos. A avaliação econômica, enquanto prática institucionalizada se propõe a identificar e tornar explícitos conjuntos de critérios que podem contribuir para a decisão entre usos diferentes dos escassos recursos em contextos específicos. Apóia-se, portanto, na idéia da racionalidade técnico-científica.

É importante ressaltar que as avaliações econômicas não podem ser consideradas como a única base para formulação de políticas, são apenas uma parte

dos componentes que participam dos complexos processos de decisão na gestão dos sistemas de saúde. Outras dimensões, além da técnico-científica, possuem grande importância nos processos decisórios. Entre elas podemos citar os interesses políticos e econômicos, as questões éticas, de equidade, e as preferências da sociedade em questão.

Em 1993, a Austrália foi o primeiro país a exigir evidência de custo-efetividade como parte obrigatória do processo de decisão de financiamento de medicamentos. Atualmente, muitos outros países adotam a mesma política e exigem requerimento formal da evidência econômica como parte do processo de tomada de decisão em precificação, reembolso ou orientações oficiais sobre o uso de novas tecnologias em saúde. Por exemplo, Bélgica, Finlândia, Noruega, Canadá, Portugal, Suécia, Holanda, Reino Unido e Estados Unidos da América (Beutels et al., 2008).

No Reino Unido, a agência nacional de avaliação de tecnologias em saúde, o “National Institute for Health and Clinical Excellence” (NICE) publica orientações sobre o uso de tecnologias no Sistema de Saúde Universal, o “National Health Service” (NHS), baseadas em avaliações clínicas e de custo-efetividade (Rawlins, Culyer, 2004).

O princípio subjacente que orienta a valoração de recursos nas avaliações econômicas é o “custo de oportunidade”, que reflete demandas sociais competindo pelos recursos limitados. O custo de oportunidade na assistência à saúde representa o valor da melhor alternativa abandonada, (qual programa de saúde se deixa de ter) para se conseguir um outro programa.

A avaliação econômica realiza uma análise comparativa entre dois cursos de ação alternativos em termos de custos e consequências. Desta forma, esta ferramenta

identifica, quantifica, valora e compara os custos e consequências de duas alternativas a serem consideradas. Busca a eficiência técnica e alocativa no uso dos recursos no setor saúde.

Eficiência técnica se refere ao melhor uso dos recursos na prestação ou produção de uma determinada intervenção em saúde, garantindo que não ocorra desperdício de recursos. É maximizar o resultado a partir de um dado volume de insumos. Por outro lado, o termo eficiência alocativa se refere a distribuição dos recursos entre os diferentes programas ou intervenções de forma a se atingir o melhor resultado possível e socialmente desejado (Hutubessy et al., 2003). A eficiência alocativa responde questões do tipo: o Ministério da Saúde deve investir em Programas de prevenção de AIDS ou em programas de imunização infantil? Em resumo, a eficiência econômica requer que os recursos sejam usados de forma a maximizar o bem-estar social total.

Existem quatro metodologias principais utilizadas na avaliação econômica de programas de saúde: análise de custo-minimização, análise de custo-efetividade, análise de custo-“utility”¹ e análise de custo-benefício. O objetivo comum a todas elas reside na avaliação da oportunidade e adequação da intervenção ou programa, com base na comparação entre os custos de sua implementação e os benefícios derivados da mesma.

As quatro formas de análise mencionadas avaliam os custos de um programa de maneira tradicional, ou seja, em unidades monetárias; a diferença entre elas consiste na forma como os benefícios decorrentes dos programas são medidos, se em termos de unidades físicas de impacto (análises de custo-minimização, custo-

¹ O termo no inglês “utility” foi mantido porque ele significa a força de preferência de alguém por um estado de saúde em situação de incerteza, não se refere à utilidade de um indivíduo ou situação. A tradução do termo modificaria o seu sentido.

efetividade e custo-“utility”) ou em termos também monetários (análise de custo-benefício).

A análise de custo-minimização é realizada em raras situações onde os dois tratamentos ou programas comparados apresentam do ponto de vista clínico a mesma efetividade, a avaliação econômica se reduz somente a uma comparação de custos. Quando duas estratégias têm a mesma eficácia ou efetividade terapêutica, mas custos diferentes, a estratégia de custo mais baixa deve ser a escolhida.

A análise de custo-efetividade é o tipo de avaliação econômica mais encontrado na literatura e pode empregar diferentes unidades de desfecho: número de casos evitados, número de vidas salvas, número de casos corretamente diagnosticados. A escolha da unidade física de impacto depende da área clínica a ser estudada. Por exemplo, na avaliação de um tratamento para uma doença com risco de vida, a medida de efetividade mais apropriada seria “anos de vida ganhos”. Em outras doenças, uma medida de efeito intermediária como “casos evitados” pode ser utilizada. Este tipo de estudo permite a comparação de programas ou intervenções em saúde aplicadas a diferentes problemas, porém com desfechos semelhantes.

A análise de custo-“utility” (ACU) é o tipo de avaliação que compara duas ou mais alternativas com base no valor que a sociedade ou o indivíduo atribuem a um determinado estado de saúde. O estado de saúde é mensurado usando valores de preferência pelo estado de saúde ou “utilitys” de saúde. Esses valores são usados para ponderar o tempo passado em diferentes estados de saúde com uma escala que varia de 1 (saúde perfeita) a 0 (morte). As unidades de desfecho mais empregadas para a medida da consequência ou efeito nas ACU, são o QALY (“Quality-Adjusted Life Year”) e o DALY (“Disability-Adjusted Life Year”). Então, a superioridade de um

tratamento em relação ao outro é expresso em termos de QALYs ganhos ou DALYs evitados. A vantagem de uma medida genérica de melhora em saúde é que ela consegue combinar simultaneamente a redução de morbidade (ganho em qualidade de vida) com a redução de mortalidade (ganho em quantidade de anos de vida). Além disso, a medida genérica permite comparar programas e intervenções em saúde que produzem desfechos diferentes. Este tipo de análise econômica permite a comparação de intervenções em áreas diferentes de assistência à saúde.

Finalmente, a análise de custo-benefício (ACB) é o tipo de avaliação econômica que compara duas ou mais alternativas, medindo tanto os desfechos em saúde como os custos em termos monetários. Esses valores são atribuídos com base em valor de mercado, opinião de profissionais e preferências sociais.

Em princípio, a ACB é a forma mais ampliada de avaliação econômica. Como os custos e consequências são expressos em unidade monetária (i.e. dinheiro), pode-se avaliar se o custo total de uma intervenção é justificado pelo seu benefício total. Ao contrário das ACE e ACU, onde a avaliação do valor do dinheiro requer um julgamento se a unidade de benefício (e.g. ano de vida ou QALY) vale a pena para a sociedade.

A ACB não foi universalmente aceita pelos profissionais de saúde pública (Gold et al., 1996). Ela é muito rara, devido ao desafio de se atribuir valores monetários a determinados efeitos e condições de saúde, como por exemplo, atribuir valor à saúde e à vida humana. As duas abordagens mais amplamente utilizadas para atribuir valor à vida humana são o método do capital humano e abordagem chamada “willingness to pay” (disposição para pagar).

O método do capital humano estima o valor presente de rendimentos futuros de um indivíduo. Mede a perda de produção nacional decorrente da morbidade e mortalidade. Quantifica quanto o indivíduo deixou de produzir para a sociedade porque adoeceu ou morreu prematuramente.

O método “willingness to pay” procura valorar o comportamento de compra do consumidor em relação a produtos ou serviços de saúde. Em outras palavras, procura mensurar quanto o indivíduo está disposto a pagar para evitar alguma doença.

Os dois métodos citados são bastante complexos e vários fatores podem influenciar as estimativas. Por estas razões a ACB é a mais controversa e menos utilizada. No entanto, a ACB é a análise mais apropriada quando o formulador de políticas tem uma perspectiva mais ampla e está preocupado com as possíveis mudanças que um projeto de saúde possa provocar no bem-estar social. É também a metodologia de escolha quando existe a preocupação com eficiência alocativa e comparações intersetoriais. Quando se quer comparar por exemplo, um programa de saúde de controle de doenças diarreicas com um programa de saneamento básico.

A utilização da avaliação econômica é mais relevante para pessoas diretamente envolvidas no processo de tomada de decisão sobre a alocação de recursos para programas de saúde, incluindo formuladores de políticas públicas, administradores de saúde e clínicos. Porém, todos os profissionais de saúde têm um papel fundamental na prestação dos cuidados de saúde e decisões baseadas em avaliações econômicas têm o potencial de impactar as políticas de saúde e influenciar a forma como os profissionais de saúde atuam. Sendo assim, é importante que os profissionais de saúde tenham conhecimento sobre os princípios e a metodologia que suportam a avaliação econômica.

1.2 Avaliação econômica de programas de vacinação

De uma forma geral, as vacinas são consideradas uma das intervenções de saúde mais custo-efetivas, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento.

A primeira geração de vacinas, contra sarampo, coqueluche, e pólio, era contra doenças graves da infância que eram comuns em todo o mundo. Pouquíssima análise foi feita antes da introdução das mesmas, porque os benefícios eram obvious e os custos eram baixos numa época em que a pressão sobre os orçamentos da assistência à saúde era menor (Beutels et al., 2008).

Os tomadores de decisão consideravam as vacinas uma tecnologia barata e na maioria das vezes até “cost saving” (econômica) quando introduzidas no âmbito populacional. Isto era particularmente verdadeiro para a maioria das vacinas pediátricas. Entretanto, as novas vacinas, baseadas na tecnologia do DNA recombinante ou na conjugação de polissacarídeos com proteínas, podem não ser tão propícias ao processo de produção em larga escala e conseqüentemente podem ser mais caras. De uma forma geral, as vacinas adicionam custos mas continuam sendo um bom investimento do dinheiro aplicado (Drummond et al., 2007).

A medida que o número de novas vacinas (muitas das quais são bastante caras) aumenta, inevitavelmente cresce a competição pelos orçamentos limitados, particularmente em países em desenvolvimento (Kaddar et al., 2004).

A valorização da importância da efetividade e eficiência das vacinas apoiá-se na carga de doença que pode ser evitada por cada uma delas e na competição por recursos e comparação de resultados entre as vacinas e as demais intervenções

(Jefferson, 1999). Como qualquer tecnologia em saúde, a sociedade tem que escolher entre vacinação e outras intervenções preventivas e curativas.

A disponibilidade de novas vacinas (e.g. rotavírus, pneumocócica, meningocócica e “Human papilomavirus” – HPV) estimulou o crescimento do número de avaliações econômicas. Este fato pode ser explicado em parte pelo aumento da demanda por informação de custo-efetividade de vacinas. Apesar do processo pelo qual os resultados de ACE desempenham um papel na formulação das políticas de vacinação não ser muito bem compreendido, os gestores confrontados com a decisão de introduzir vacinas novas e caras estão solicitando informação sobre seus benefícios, custos e custo-efetividade comparada com o uso alternativo de recursos. Considerações sobre custo-efetividade têm se tornado um fator importante para os responsáveis pela decisão de incorporar uma nova vacina aos programas nacionais de imunização (Kim, Goldie, 2008).

Uma revisão sistemática das ACE de todas as vacinas disponíveis, realizada no período de janeiro de 1976 a maio de 2007, identificou 276 ACEs de programas de vacinação. A grande maioria (83%) foi conduzida em países desenvolvidos. Somente algumas poucas vacinas foram amplamente estudadas, 57% das ACE disponíveis focaram em varicela, influenza, hepatite A, hepatite B e pneumococcus (Kim, Goldie, 2008). Vacinas caras quando comparadas a outras mais amplamente utilizadas (Beutels et al., 2003).

Nessa revisão algumas tendências ficaram evidentes: 1) O número de publicações de ACE de vacinas tem crescido; 2) as principais medidas de desfechos em saúde estão deixando de se limitar ao número de casos prevenidos e incluindo o

número de anos de vida ganhos com ou sem qualidade ajustada e; 3) os modelos utilizados nas análises têm apresentado complexidade crescente (Kim, Goldie, 2008).

Nos países em desenvolvimento os estudos de avaliação econômica ainda são muito incipientes. Dos estudos revisados somente 16% foram conduzidos em países de baixa e média renda. Apesar de serem esses os países que mais se beneficiariam com o uso das vacinas (Kim, Goldie, 2008).

Possivelmente, uma das razões é a falta de profissionais qualificados para desenvolver e utilizar essas avaliações. Uma outra razão é que o desenvolvimento de vacinas ocorre principalmente no mundo industrializado e em instituições que visam o lucro. Fabricantes de vacinas não consideram os países em desenvolvimento um mercado suficientemente lucrativo que justifique o desenvolvimento de vacinas (Hausdorff, 1996). Se não existe a disponibilização de novas vacinas, consequentemente não existe a necessidade de estudos de avaliação econômica.

Apesar do uso potencial desses estudos, convém ressaltar que tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento a avaliação econômica raramente é um item obrigatório nos processos de decisão para a inclusão de novas vacinas.

As vacinas possuem características que requerem uma consideração especial e dificultam o seu processo de avaliação econômica. Essas características são relacionadas à imunidade de rebanho, perda de qualidade de vida em crianças muito pequenas, cuidado dos pais e produtividade perdida, incerteza com relação a preferência temporal, erradicação, macroeconomia e precificação diferenciada que podem influenciar substancialmente as estimativas de custo-efetividade.

A avaliação econômica de vacinas é diferente e mais complexa do que a avaliação econômica da maioria dos medicamentos em virtude das características

citadas anteriormente. Isto implica que o processo de avaliação de vacinas deve ser mais flexível para aceitar a melhor evidência disponível das características citadas e que os tomadores de decisão e seus assessores devem estar cientes dessas características caso elas não possam ser quantificadas.

Com relação a valoração dos efeitos da vacinação, nem todos os aspectos do processo saúde doença e preferência temporal são captados pelas técnicas de avaliação econômica recomendadas, e isto pode colocar as intervenções contra doenças em crianças em desvantagem em termos de custo-efetividade quando comparadas as intervenções contra doenças em adultos, e as ações de prevenção em desvantagem em relação às de cura. Sendo assim, protocolos deveriam ser adaptados em termos gerais para recomendar (1) opções de modelagem para avaliação de intervenções contra doenças infecciosas; (2) uma perspectiva mais ampla que consiga considerar os efeitos em terceiros; (3) a inclusão de um escopo dos custos mais abrangente, quando apropriado, além dos custos do sistema de assistência à saúde; e (4) técnicas de desconto alternativas para lidar com a preferência temporal social em períodos de tempo prolongados (Beutels et al., 2008).

As decisões a respeito de vacinas poderão ser tomadas em condições de incerteza maiores a respeito dos valores e distribuição de algumas variáveis do que com outros medicamentos. Mas essa incerteza não deve impedir o uso generalizado de vacinas novas, eficazes e seguras (Beutels et al., 2008).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) disponibilizou recentemente um “guideline” de padronização das avaliações econômicas de programas de imunização para uso público, podendo ser utilizado como passo inicial para que os governos

adaptem seus protocolos às características específicas das vacinas (Stein et al., 2007; WHO, 2008b).

1.2.1 Avaliação econômica de programas de vacinação infantil universal contra varicela

1.2.1.1 Varicela e herpes zoster

A varicela é doença comum da infância e tem distribuição universal. O vírus varicela zoster (VVZ) é um herpes vírus que produz duas formas distintas de doença: varicela comumente chamada de catapora e herpes zoster (HZ) também conhecido como zoster. A varicela resulta da infecção primária com o VVZ, é geralmente uma doença leve e dura de quatro a sete dias, com exantemas no corpo e inúmeras lesões.

Após a varicela, o VVZ se torna latente na raiz ganglionar dorsal e geralmente depois de um longo período, pode reativar e causar zoster. O zoster é um exantema vesicular doloroso em uma ou mais raízes sensoriais nervosas que usualmente ocorre quando o sistema imunológico está menos efetivo devido a doença ou idade.

Reativação do zoster ocorre em 15-25% dos indivíduos e 70% destes são adultos. Zoster é associado com morbidade severa (hospitalizações ocorrem em 4% dos casos) e fatalidade significativa (0,07% dos casos) sendo um assunto essencial a ser considerado quando se analisa a epidemiologia do VVZ (Brisson et al., 2000b).

1.2.1.2 Vacinação contra varicela

A OMS e o consenso europeu (EUROVAR) recomendam a inclusão da vacina contra a varicela no calendário de vacinação da infância nos países onde a doença é importante problema de saúde pública e que podem sustentar alta cobertura vacinal (entre 85 e 95%) (WHO, 1998; Rentier, Gershon, 2004).

No Brasil, a varicela continua a apresentar uma tendência endêmica/epidêmica com picos a cada três anos. Embora a vacina contra a varicela esteja disponível desde 1974 e tenha se mostrado, nos ensaios clínicos e nos países em que foi introduzida, altamente protetora e segura, ela não foi incluída até agora no calendário vacinal de rotina no Brasil. As principais razões foram financeiras, técnicas e “culturais”.

Seu alto custo e a percepção de que a varicela é doença benigna e inevitável em crianças saudáveis (American Academy of Pediatrics, 2000) e, portanto, com menor prioridade do ponto de vista da Saúde Pública. Desde 2000, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) adota a vacinação seletiva para indivíduos suscetíveis com maior risco de desenvolver doença grave e/ou complicações associadas à varicela.

Atualmente, a Alemanha é o único país europeu que introduziu a vacinação universal infantil de rotina (Sengupta et al., 2008). Na Itália existe a recomendação de se iniciar a vacinação infantil em áreas de alta cobertura para a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR). A Austrália e os Estados Unidos da América (EUA) já iniciaram a vacinação universal infantil (Rozenbaum et al., 2008).

Nos EUA, a introdução da vacina na rotina foi seguida de redução significativa da incidência de varicela (67 a 82%) em comparação ao período pré-vacinação (MMWR, 2003; Hambleton, Gershon, 2005b). Bem como, redução na frequência de

hospitalização e de consultas ambulatoriais por varicela em todas as faixas etárias (Seward et al., 2002; Hambleton, Gershon, 2005b). Houve também redução dos óbitos por varicela como causa básica (Nguyen et al., 2005; Hambleton, Gershon, 2005b). A redução dos custos médicos diretos associados à assistência médica à varicela foi estimada em 74% (US\$ 84,9 milhões em 1994-95, para 22,1 milhões em 2002) (Zhou et al., 2005).

Entretanto, surtos de varicela em populações com altas coberturas vacinais continuaram a ocorrer, causando preocupação sobre a efetividade da vacina na prática, na situação de vacinação universal (Hambleton, Gershon, 2005a). Em 2006, os EUA passaram a recomendar a segunda dose da vacina, administrada entre os 4 e 6 anos de idade, na rotina de imunização das crianças (Marin et al., 2007,2008), com importante repercussão sobre os custos do programa.

1.2.1.3 Revisão das avaliações econômicas de programas de vacinação infantil universal contra varicela

Por sua relevância em saúde pública, o custo-efetividade da vacinação contra varicela foi objeto de vários estudos de avaliação econômica. Ao longo das duas últimas décadas, diversas avaliações econômicas de vacinação infantil universal contra varicela foram publicadas.

O estudo de revisão de Thiry et al. (2003) identificou 19 avaliações econômicas com foco em vacinação: infantil, de profissionais de saúde e outros grupos de alto risco.

Neste trabalho, a atratividade da vacinação infantil dependeu da perspectiva adotada. Apesar da variabilidade nos dados e pressupostos dos modelos utilizados, os

estudos sugeriram que da perspectiva da sociedade, a vacinação universal infantil, aos 12 ou 15 meses, se mostrou bastante atrativa porque gerou grandes economias ao evitar dias de trabalho improdutivos dos pais das crianças. Porém, do ponto de vista do pagador, a vacinação não gerou economias. Além disso, como a vacinação contra varicela evita principalmente morbidade, ela parecia cara quando comparada a outras intervenções que salvavam vidas.

Alguns autores propuseram a vacinação de adolescentes suscetíveis como uma alternativa viável, porém a atratividade dessa estratégia dependeu fortemente do valor preditivo negativo do rastreamento anamnésico.

Vacinação de profissionais de saúde e de indivíduos imunocomprometidos se mostraram relativamente custo-efetivas.

Os achados com foco em outros grupos foram contraditórios ou produziram evidência insuficiente para que qualquer recomendação pudesse ser feita. A maioria dos estudos relatou alta sensibilidade ao preço da vacina.

Em 2008, atualizando a revisão anterior, Rozenbaum et al. revisaram 22 artigos adicionais em relação a de Thiry et al. (2003) no período de 2003 a dezembro de 2007.

Os autores se declararam a favor da utilização de modelos dinâmicos para avaliar a vacinação infantil. Da perspectiva da sociedade, os programas de vacinação infantil sempre foram “cost savings” (geraram economias), com exceção daqueles que levaram em consideração o potencial impacto no HZ. Como a relação exata entre varicela e estímulo de proteção para HZ ainda não é completamente compreendida mais pesquisa nesta área é necessária antes que conclusões possam ser tiradas. Do ponto de vista do pagador, em quatro estudos que usaram modelos dinâmicos, o

programa de vacinação infantil também se mostrou “cost saving”, mas em três deles os resultados foram muito dependentes do sistema de compensação dos afastamentos por doença de cada país.

A vacinação de adolescentes, profissionais de saúde, imigrantes, grávidas e pacientes imunocomprometidos se mostraram custo-efetivas ou até mesmo “cost saving”.

Como o impacto da vacinação no HZ não está estabelecido, e até agora nenhuma avaliação econômica analisou a inclusão da vacinação simultânea contra HZ, a opção mais segura seria vacinar também os adolescentes suscetíveis para varicela, limitando o efeito no HZ e a potencial mudança na faixa etária.

Com o objetivo de rever a literatura sobre avaliação econômica específica para programas de vacinação infantil contra varicela para construir um histórico dessas avaliações e analisar a evolução ou mudanças na metodologia utilizadas nas mesmas ao longo das duas últimas décadas. Foram revisados todos os artigos publicados desde 1984 até dezembro de 2008. Foram adicionados dois artigos (Scuffham et al., 1999b; Goldman, 2005) de períodos estudados pelas revisões anteriores e quatro artigos (Perez-Rubio et al., 2008; Zhou et al., 2008; Bonanni et al., 2008; Valentim et al., 2008) publicados em 2008.

Estratégia de busca para identificação dos estudos

Foi formulada uma estratégia de busca ampla e exaustiva com o objetivo de identificar todos os estudos relevantes. Foram consultadas as bases de dados: PubMed, Embase, Scirus, Web of Science e Lilacs, com as palavras-chave: “varicela” e

“custos” ou “custo–minimização”, “custo–efetividade”, “custo-utility”, “custo-benefício”, no período de 1984 até dezembro de 2008.

Critérios para seleção de estudos

Um estudo era incluído na revisão se respondesse a cada um dos seguintes critérios:

- Desenho de estudo: avaliação econômica completa, definida como uma análise comparativa de custos e consequências de duas intervenções de atenção à saúde alternativas; incluindo análise de custo-minimização, análise de custo-efetividade, análise de custo-“utility” e análise de custo-benefício.
- População: crianças de até 6 anos de idade.
- Tipo de intervenção: programa de imunização infantil universal contra varicela

Resultados da busca da literatura

Após leitura dos resumos e aplicação dos critérios de inclusão, 27 estudos foram recuperados e analisados. Em virtude dos artigos revisados apresentarem os resultados em moedas distintas e com diferentes anos de custos, para facilitar a comparabilidade e interpretação dos resultados, os valores foram atualizados para um

valor corrente com equivalência monetária, todos os valores foram convertidos para dólares com paridade do poder de compra (PPC)² de 2008.

Para os estudos que não apresentaram o ano de custos adotado, assumiu-se que o ano de custo adotado seria dois anos anteriores ao ano de publicação do estudo. Esta estratégia já foi adotada anteriormente na literatura (Rozenbaum et al., 2008).

Inicialmente os valores foram corrigidos com os índices de inflação específicos de cada país para novembro de 2008. Nos estudos que utilizaram o dólar americano foi aplicado o índice de inflação chamado “Consumer Price Index - CPI” (Índice de Preço ao Consumidor – IPC) (CPI, 2008). Nos estudos realizados em países europeus que utilizaram o euro foi aplicado o “Harmonised Consumer Price Index – HCPI” (Índice de Preços ao Consumidor Harmonizado – IPCH) (HCPI, 2008).

Para as moedas: dólar neozelandês, dólar australiano, dólar canadense, dólar taiwanês, libra esterlina e real, foi feita uma busca nos bancos centrais dos respectivos países pelo conversor de índice de preços e encontrada a inflação de cada período.

Vale destacar que a correção da inflação é muito importante, pois o valor do capital reflete apenas sua natureza nominal. Os efeitos de forte aumento de preços, denominado inflação, acabam por minimizar seu valor, somente com o ajuste do período pela taxa de inflação, se obtém o valor real do capital.

² Paridade do Poder de Compra (PPC) é a taxa de câmbio que equivale o preço de uma cesta de bens e serviços idênticos em dois países.

A PPC brasileira de 2008 pela taxa de câmbio (R\$) indica que, em 2008, US\$88 poderia comprar no Brasil a mesma cesta de bens e serviços que US\$100 nos Estados Unidos da América. Para uma explicação do método: <http://web.worldbank.org/WBSITE/EXTERNAL/DATASTATISTICS/0,,contentMDK:20394890~isCURL:Y~menuPK:1192714~pagePK:64133150~piPK:64133175~theSitePK:239419,00.html>

Os estudos em países que entraram para a união européia tiveram suas moedas originais transformadas em euro. A Tabela 1 apresenta as taxas de conversão do euro utilizadas.

Tabela 1 – Taxas de conversão para o Euro

<i>Moeda</i>	<i>Valor (1 EURO = Valor na moeda)</i>
Marco Alemão	1,19558
Peseta Espanhola	166,38600
Franco Francês	6,55957
Coroa Eslovaca	0,03296

FONTE: Banco Mundial

Dessa maneira, os valores corrigidos pela inflação, foram convertidos para as moedas correntes e transformados em dólares, utilizando a taxa de câmbio apresentada no relatório do Banco Mundial denominado PCI - Programa de Comparação Internacional disponível no site do Banco Mundial (PCI, 2008).

Essa taxa de câmbio se fez necessária para padronizar as datas dos valores de conversão das moedas, pois como se trata de países com taxas de câmbio flutuantes, a diferença de datas entre as taxas de câmbio e PPC poderia refletir diferenças nos montantes monetários apresentados.

Ao utilizar uma taxa de conversão cambial, temos como resultado uma taxa de conversão de valores para unidades monetárias dos EUA (dólar americano), que é o padrão monetário mais utilizado nos estudos internacionais, bem como é o valor de padronização para se comparar as grandezas monetárias (PPC *vis-a-vis* valor corrente).

A conversão do dólar americano para Paridade do Poder de Compra (PPC) também foi feita com base na publicação do Banco Mundial do ano de 2008 (PCI, 2008).

A PPC mostra quanto vale uma determinada cesta de bens e serviços em unidades monetárias de diversos países. Pode, assim, ser usada como moeda em taxas de conversão, que convertem dispêndios expressos em moeda nacional, em uma moeda comum. O uso da PPC permite, em teoria, uma comparação mais realista do padrão de vida desfrutado em países distintos.

Nos estudos que utilizaram o euro foi utilizada a taxa de 0,859 que é a taxa aceita pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) para os países europeus (OECD, 2008).

A Tabela 2 apresenta um resumo dos 27 estudos analisados (Preblud et al., 1985; Huse et al., 1994; Lieu et al., 1994; Beutels et al., 1996; Coudeville et al., 1999; Scuffham et al., 1999a; Diez Domingo et al., 1999; Scuffham et al., 1999b; Hudeckova et al., 2000; Brisson, Edmunds, 2002; Getsios et al., 2002; Banz et al., 2003; Brisson, Edmunds, 2003c; Hsu et al., 2003; Coudeville et al., 2004; Ginsberg, Somekh, 2004; Jean-Jasmin et al., 2004; Coudeville et al., 2005; Goldman, 2005; Gialloreti et al., 2005; Tseng et al., 2005; Lenne et al., 2006; Hammerschmidt et al., 2007; Perez-Rubio et al., 2008; Zhou et al., 2008; Bonanni et al., 2008; Valentim et al., 2008), ordenados pelo ano de publicação (do mais antigo para o mais novo). Ela apresenta autoria, ano de publicação, país, tipo de análise econômica, as medidas síntese de resultado convertidas para dólares com PPC de 2008 nas perspectivas do pagador e da sociedade.

Tabela 2 - Avaliações econômicas de programas de vacinação infantil universal - Todos os custos em dólares PPC (Paridade do Poder de Compra) de 2008

<i>Autor (ano de publicação)</i>	<i>País</i>	<i>Tipo de Análise¹</i>	<i>Estratégia</i>	<i>Perspectiva do Pagador</i>	<i>Perspectiva da Sociedade</i>
Preblud et al. (1985)	EUA	ACB	Crianças 15 meses	RBC = 0,3:1 ²	RBC = 6,9:1
Huse et al. (1994)	EUA	ACB	Crianças 15 meses		BEL = 101,2 por vacinado
Lieu et al. (1994)	EUA	ACB ACE	Crianças < 6 anos	3,3 por CE 6,6 por CED 3 942 por AVS 25 232 por AVSD 236 550 por ME 463 638 por MED RBC = 0,9:1 ² BEL = 12 616 000	RBC = 5,4:1 BEL = (605 568 000)
Beutels et al. (1996)	Alemanha	ACB ACE	Crianças 15 meses	23,1 por CE 2 281 665 por ME 22 145 por AVS 25 964 por AVSD RBC = 0,82:1 ² BEL = (8 877 199)	RBC = 4,6:1 BEL = 180 962 933
			Crianças 12 anos	(150) por CE (1 055 863) por ME (25 271) por AVS (57 587) por AVSD RBC = 1,94:1 ² BEL = (4 412 029)	RBC = 6,02:1 BEL = 23 566 626
			Crianças 15 meses e catch-up	10,7 por CE 553 355 por ME 7 759 por AVS 10 703 por AVSD RBC = 0,92:1 ² BEL = (4 465 170)	RBC = 4,72:1 BEL = 204 540 779
Coudeville et al. (1999)	França	ACB	Crianças < 6 anos	BLA = 374 898 339	605 000 dias de trabalho salvos
Scuffham et al. (1999a)	Nova Zelândia	ACE	Crianças 15 meses	RBC = 0,67:1 ² BEL = 22,9 por vacinado 31,8 por CE 69,9 por CED 2 206 481 por ME 5 025 873 por MED	RBC = 2,79:1 BEL = (19,9) por vacinado (27,6) por CE (60,7) por CED (1 915 704) por ME (4 363 549) por MED
Díez Domingo et al. (1999)	Espanha	ACB	Crianças 15 meses	RBC = 0,54:1 ²	RBC = 1,61:1

continua...

Tabela 2 - Avaliações econômicas de programas de vacinação infantil universal - Todos os custos em dólares PPC (Paridade do Poder de Compra) de 2008

...continuação

<i>Autor (ano de publicação)</i>	<i>País</i>	<i>Tipo de Análise¹</i>	<i>Estratégia</i>	<i>Perspectiva do Pagador</i>	<i>Perspectiva da Sociedade</i>
Scuffham et al. (1999b)	Austrália	ACE	Crianças 12 meses	21,1 por vacinado 40,2 por vacinado com desconto 29,2 por CE 63,9 por CED 4 493 006 por ME 10 433 269 por MED	NA
			Crianças 12 anos	32,1 por vacinado 62,6 por vacinado com desconto 231,1 por CE 526,4 por CED 5 065 277 por ME 12 092 002 por MED	NA
			Crianças 12 meses e catch-up	42,1 por vacinado 55,8 por vacinado com desconto 225,6 por CE 415,4 por CED 4 416 475 por ME 9 083 165 por MED	NA
Hudeckova et al. (2000)	República Eslovaca	ACB ACE	Crianças nascidas	ND	RBC=1,45:1
Brisson e Edmunds (2002)	Canadá	ACE	S/ impacto no zoster	46 482 por AVSD	ND
			Crianças 1 ano	RBC = 0,61:1 53 128 por AVSD	RBC=5,24:1 ND
			Crianças 1 ano e catch-up	RBC = 0,60:1 19 331 por AVSD	RBC=4,90:1 ND
			Crianças 12 anos	RBC = 0,73:1	RBC=4,44:1
			C/ impacto no zoster		
			Crianças 1 ano	123 443 por AVSD	ND
			Crianças 1 ano e catch-up	156 662 por AVSD	ND
			Crianças 12 anos	22 823 por AVSD	ND
				ND	ND

continua...

Tabela 2 - Avaliações econômicas de programas de vacinação infantil universal - Todos os custos em dólares PPC (Paridade do Poder de Compra) de 2008

...continuação

<i>Autor (ano de publicação)</i>	<i>País</i>	<i>Tipo de Análise¹</i>	<i>Estratégia</i>	<i>Perspectiva do Pagador</i>	<i>Perspectiva da Sociedade</i>
Getsios et al. (2002)	Canadá	ACE	Crianças 12 meses	39,3 por CE 43,4 por CED 33 218 por AVG 87 309 por AVGD	
			Crianças 12 anos	40,3 por CE 44,4 por CED 29 630 por AVG 82 016 por AVGD	
Banz et al. (2003)	Alemanha	ACB ACE	Crianças 1- 1,5 anos	RBC = 1,75:1	(121,6) por CE ³ (4 031 025) por ME ³ (164 451) por AVG ³ RBC = 4,12:1
			Crianças 11- 12 anos	RBC = 1,13:1	(321,5) por CE ³ (5 639 495) por ME ³ (226 586) por AVG ³ RBC = 8,44:1
			Crianças 1- 1,5 anos e catch-up	RBC = 1,70:1	(124,5) por CE ³ (4 093 100) por ME ³ (163 736) por AVG ³ RBC = 4,10:1
Brisson e Edmunds (2003c)	Inglaterra e País de Gales	ACU	Crianças 12- 15 meses	ND	ND
			Crianças 12- 15 meses e catch-up	32 954 por QALYG	ND
			Crianças 11 anos	RBC = 0,28:1	RBC = 1,88:1
Coudeville et al. (2004)	Itália	ACB ACE	Crianças 1-2 anos	RBC = 1,20:1	RBC = 3,50:1
			Crianças 1-2 anos e catch- up	ND	ND
Ginsberg e Somekh (2004)	Israel	ACE	Crianças 12 meses	RBC = 1,63:1	RBC = 19,33:1
			Crianças 12 anos	RBC = 0,65:1	RBC = 16,8:1
			Crianças 12 meses e catch-up	RBC = 1,36:1	RBC = 18,8:1

continua...

Tabela 2 - Avaliações econômicas de programas de vacinação infantil universal - Todos os custos em dólares PPC (Paridade do Poder de Compra) de 2008

...continuação

<i>Autor (ano de publicação)</i>	<i>País</i>	<i>Tipo de Análise¹</i>	<i>Estratégia</i>	<i>Perspectiva do Pagador</i>	<i>Perspectiva da Sociedade</i>
Jean-Jasmin et al. (2004)	Singapura	ACB	Crianças 15 meses Crianças 15 meses e catch-up		142,2 por CE RBC = 2,25:1 ND
Coudeville et al. (2005)	França e Alemanha	ACE	Crianças 19 meses Crianças 19 meses e catch-up	Econômica ⁴ Econômica ⁴	Econômica ⁴ Econômica ⁴
Goldman (2005)	EUA	ACB	ND	CL = 3,9 bilhões CLA = 82,2 milhões	
Gialloreti et al. (2005)	Itália	ACE	Infantil e catch-up		Economia por ano = 5 443 245
Tseng et al. (2005)	Taiwan	ACB ACE	Crianças 12-18 meses	21,4 por vacinado 80,8 por CE 8 537 por HE RBC = 0,54:1	(36,1) por vacinado ³ (136,3) por CE ³ (14 403) por HE ³ RBC = 1,45:1
Lenne et al. (2006)	Espanha	ACE	Crianças 1-2 anos Crianças 1-2 anos e catch-up	5 197 por AVS RBC = 0,91:1 17 372 por AVS	ND RBC = 3,70:1 11 273 por AVS
Hammerschmidt et al. (2007)	Alemanha	ACB	Crianças 11-23 meses e catch-up Crianças 12-15 anos	RBC = 1,08:1 ND	RBC = 2,56:1 ND
Pérez-Rubio et al. (2008)	Espanha	ACB	Crianças 15 meses		RBC = 1,23:1
Zhou et al (2008)	EUA	ACB ACE	Vacinação c/ 1 dose Crianças 12-15 meses Vacinação c/ 2 doses Crianças 12-15 meses	RBC = 1:1 RBC = 0,61:1	RBC = 4,37:1 RBC = 2,73:1

continua...

Tabela 2 - Avaliações econômicas de programas de vacinação infantil universal - Todos os custos em dólares PPC (Paridade do Poder de Compra) de 2008

...conclusão

<i>Autor (ano de publicação)</i>	<i>País</i>	<i>Tipo de Análise¹</i>	<i>Estratégia</i>	<i>Perspectiva do Pagador</i>	<i>Perspectiva da Sociedade</i>
Bonanni et al. (2008)	Itália	ACB	Crianças 1-1,5 anos	RBC = 0,67:1	RBC = 3,47:1
			Crianças 13 anos	RBC = 0,36:1	RBC = 2,60:1
			Crianças 1-1,5 anos e catch-up	RBC = 0,64:1	RBC = 3,33:1
Valentim et al. (2008)	Brasil	ACE	Crianças 12 meses	28,1 por CE	31,6 por CE
				21,1 por CED	23,7 por CED
				717 104 por ME	806 183 por ME
				532 934 por MED	591 136 por MED
				12 962 por AVS	14 573 por AVS
				9 704 por AVSD	10 764 por AVSD

¹ Declarada pelo autor.

² Esta razão inclui somente custos, não inclui nenhum benefício em saúde. Na perspectiva do pagador ela é a redução dos custos diretos da doença dividida pelo custo do programa de vacinação. Na perspectiva da sociedade ela é a redução dos custos diretos e indiretos (perda de produtividade) da doença dividida pelo custo do programa de vacinação. Uma razão de 6,9:1 significa que para cada dólar investido no programa de vacinação, são economizados 6,9 dólares.

³ As razões incrementais de custo-efetividade são negativas porque as estratégias geram economias (são mais baratas do que a estratégia atual) e geram mais benefícios em saúde.

⁴ As duas estratégias são econômicas (são mais baratas do que a estratégia atual) e geram mais benefícios em saúde. Somente quando taxas de cobertura mais baixas são utilizadas (45%) a vacinação universal continua econômica na Alemanha, mas não na França, onde ainda é custo-efetiva (8 806 por ano de vida ganho).

ACB = análise de custo-benefício; **ACE** = análise de custo-efetividade; **ACU** = análise de custo-“utility”; **AVG** = ano de vida ganho; **AVGD** = ano de vida ganho com desconto; **AVS** = ano de vida salvo; **AVSD** = ano de vida salvo com desconto; **BEL** = benefício econômico líquido; **BLA** = benefício líquido atualizado; **CE** = caso evitado; **CED** = caso evitado com desconto; **CL** = custo líquido; **CLA** = custo líquido anual; **HE** = hospitalização evitada; **ME** = morte evitada; **MED** = morte evitada com desconto; **QALYG** = quality-adjusted life year gained; **RBC** = razão de benefício para custo.

Quase metade dos estudos (48%) foi realizada na Europa, com quatro estudos desenvolvidos na Alemanha (Beutels et al., 1996; Banz et al., 2003; Coudeville et al., 2005; Hammerschmidt et al., 2007), dois na França (Coudeville et al., 1999; Coudeville et al., 2005), três na Espanha (Diez Domingo et al., 1999; Lenne et al., 2006; Perez-Rubio et al., 2008), três na Itália (Coudeville et al., 2004; Gialloreti et al., 2005; Bonanni et al., 2008), um na Inglaterra e País de Gales (Brisson, Edmunds,

2003c) e um na República Eslovaca (Hudeckova et al., 2000). Sete estudos foram realizados na América do Norte, sendo cinco nos EUA (Preblud et al., 1985; Huse et al., 1994; Lieu et al., 1994; Goldman, 2005; Zhou et al., 2008) e dois no Canadá (Brisson, Edmunds, 2002; Getsios et al., 2002). Um dos estudos foi conduzido na Nova Zelândia (Scuffham et al., 1999a), um na Austrália (Scuffham et al., 1999b), dois em Taiwan (Hsu et al., 2003; Tseng et al., 2005), um em Israel (Ginsberg, Somekh, 2004) e um no Brasil (Valentim et al., 2008).

Conforme declarado pelos autores, 10 estudos realizaram análise de custo-benefício, 9 estudos realizaram análise de custo-efetividade, 7 estudos realizaram análise-de custo-benefício em conjunto com análise de custo-efetividade e somente um estudo realizou uma análise de custo-“utility”.

Considerando apenas os valores referentes às estratégias de crianças até 6 anos de idade, da perspectiva da sociedade as razões de benefício para custo variaram de 1,23 (Perez-Rubio et al., 2008) a 19,33 (Ginsberg, Somekh, 2004). Da perspectiva do pagador as razões de custo-efetividade incrementais variaram de PPC\$10,7 (Beutels et al., 1996) a PPC\$225,6 (Scuffham et al., 1999b) por caso evitado, de PPC\$3 942 (Lieu et al., 1994) a PPC\$33 218 (Getsios et al., 2002) por ano de vida ganho e de PPC\$236 550 (Lieu et al., 1994) a PPC\$4 493 006 (Scuffham et al., 1999b) por morte evitada. A comparação entre as medidas sínteses relatadas pelos estudos devem ser realizadas com cuidado, porque somente podem ser comparadas, quando calculadas da mesma forma, o que não aconteceu nos estudos revisados. Por exemplo, muitas das razões de benefício para custo apresentadas são incompletas porque não consideraram ou não relataram a inclusão dos custos de mortalidade no seu cálculo.

Na Tabela 3, a maioria dos estudos (63%) adotou ambas as perspectivas (pagador e sociedade), (Lieu et al., 1994; Beutels et al., 1996; Coudeville et al., 1999; Scuffham et al., 1999a; Brisson, Edmunds, 2002; Getsios et al., 2002; Banz et al., 2003; Brisson, Edmunds, 2003c; Hsu et al., 2003; Coudeville et al., 2004; Ginsberg, Somekh, 2004; Coudeville et al., 2005; Tseng et al., 2005; Lenne et al., 2006; Hammerschmidt et al., 2007; Zhou et al., 2008; Bonanni et al., 2008; Valentim et al., 2008) dois estudos incluíram a perspectiva do paciente ou consumidor (Coudeville et al., 1999; Hsu et al., 2003) e cinco estudos não declararam o tipo de perspectiva adotada (Preblud et al., 1985; Diez Domingo et al., 1999; Hudeckova et al., 2000; Goldman, 2005; Gialloreti et al., 2005).

A maior parte dos estudos utilizou para custos futuros as taxas de desconto atualmente padronizadas de 3 ou 5% recomendadas para países industrializados nos protocolos de avaliação econômica disponíveis. Somente um dos estudos não aplicou taxa de desconto (Hudeckova et al., 2000), em virtude do seu horizonte temporal de análise que foi de apenas um ano. Refletindo a controvérsia da literatura, 11 estudos (42%) não aplicaram (Preblud et al., 1985; Huse et al., 1994; Coudeville et al., 1999; Diez Domingo et al., 1999; Banz et al., 2003; Bonanni et al., 2008) ou não determinaram (Coudeville et al., 2004; Tseng et al., 2005; Lenne et al., 2006; Hammerschmidt et al., 2007; Perez-Rubio et al., 2008) a taxa de desconto aplicada aos benefícios que ocorrerão no futuro.

O horizonte temporal de uma análise deve ser longo o suficiente para captar todos os efeitos das estratégias a serem comparadas. Especialmente no caso de programas de vacinação, o horizonte temporal requerido é geralmente longo, porque os custos são imediatamente contabilizados, mas os benefícios em saúde acontecem

por um período prolongado de tempo. Nos estudos revisados o horizonte temporal das análises variou de um ano (Hudeckova et al., 2000) a toda a vida (Ginsberg, Somekh, 2004). Mas a maior parte dos estudos analisou os custos e benefícios por um período de 30 anos (Preblud et al., 1985; Lieu et al., 1994; Coudeville et al., 1999; Scuffham et al., 1999a; Scuffham et al., 1999b; Brisson, Edmunds, 2002; Banz et al., 2003; Tseng et al., 2005; Hammerschmidt et al., 2007; Bonanni et al., 2008; Valentim et al., 2008).

A análise de sensibilidade tem o objetivo de identificar as variáveis chaves do estudo, aquelas que possuem um elevado nível de incerteza nas suas estimativas ou que provocam uma intensa variação (sensibilidade) no resultado da avaliação econômica. A análise de sensibilidade pode ser do tipo univariada, quando cada variável é modificada isoladamente e se observa o impacto na RCEI. Ou multivariada quando várias variáveis são modificadas simultaneamente. No tipo pior cenário, várias variáveis são modificadas de forma a enviesar o resultado contra a vacina (eficácia de vacina mais baixa, preço da dose mais alto, menor incidência e mortalidade, valor de dia de trabalho mais baixo, etc). No tipo melhor cenário, a lógica se inverte, um cenário otimista é teoricamente construído e todas as variáveis assumem valores que enviesam o resultado da análise a favor da vacina.

A análise de sensibilidade do tipo univariada foi a mais frequentemente empregada (em 87,5% dos estudos que realizaram análise de sensibilidade), seguida pela do tipo pior e melhor cenários (em 25%). Alguns estudos (Coudeville et al., 1999; Banz et al., 2003; Brisson, Edmunds, 2003c; Coudeville et al., 2004; Lenne et al., 2006; Bonanni et al., 2008) realizaram mais de um tipo de análise simultaneamente.

A partir de 2003, as análises de sensibilidade multivariadas probabilísticas começaram a aparecer, foram utilizadas em três estudos. (Brisson, Edmunds, 2003c; Coudeville et al., 2004; Lenne et al., 2006) Este tipo de análise testa a robustez das razões de custo-efetividade incrementais aplicando distribuições probabilísticas aos parâmetros chaves que apresentam um certo grau de incerteza e gerando amostras aleatórias a partir dessas distribuições. A análise probabilística do tipo simulação de Monte Carlo (de uso mais generalizado), enriquece os resultados da avaliação econômica, ao responder a perguntas do tipo: qual a probabilidade do resultado da análise ser inferior ao limiar de custo-efetividade estabelecido no país?

Tabela 3 - Características metodológicas das avaliações econômicas de programas de vacinação infantil universal

<i>Autor (ano de publicação)</i>	<i>Perspectiva</i>	<i>Ano dos custos / Moeda</i>	<i>Taxa de desconto (%)</i>	<i>Horizonte temporal (anos)</i>	<i>Tipo de Análise de sensibilidade</i>
Preblud et al. (1985)	ND	1984 / Dólar americano	C – 5 B – NA	30	Pior e melhor cenários
Huse et al. (1994)	Sociedade	1991 / Dólar americano	C – 5 B – NA	25	Univariada
Lieu et al. (1994)	Pagador Sociedade	1990 / Dólar americano	C – 5 B – 0, 5	30	Univariada
Beutels et al. (1996)	Pagador Sociedade	1995 / Marco alemão	C – 5 B – 5	70	Univariada
Coudeville et al. (1999)	Paciente Sociedade	1995 / Franco francês	C – 5 B – NA	30	Univariada Pior e melhor cenários
Scuffham et al. (1999a)	Pagador Sociedade	1997 / Dólar neozelandês	C – 5 B – 0, 5	30	Univariada
Díez Domingo et al. (1999)	ND	1994 / Peseta	C – 5 B – NA	20	Univariada
Scuffham et al. (1999b)	Pagador	1996-7 / Dólar australiano	C – 5 B – 0, 5	30	Univariada
Hudeckova et al. (2000)	ND	1996 / Coroa eslovaca	C – NA B – NA	1	ND
Brisson e Edmunds (2002)	Pagador Sociedade	1997-8 / Dólar canadense	C – 3 B – 3	30	Univariada
Getsios et al. (2002)	Pagador Sociedade	1998 / Dólar canadense	C – 3 B – 3	70	Univariada
Banz et al. (2003)	Pagador (FD) Sociedade	1999 / Euro	C – 5 B – 0	30	Univariada Pior e melhor cenários
Brisson e Edmunds (2003c)	Pagador (SSN) Sociedade	2001 / Libra esterlina	C – 3 B – 3	80	Univariada Probabilística
Hsu et al. (2003)	Consumidor Pagador Sociedade	ND / Dólar novo taiwanês	C – 5 B – 5	ND	Univariada
Coudeville et al. (2004)	Pagador (SSI) Sociedade	2002 / Euro	C – 3 B – ND	50	Pior e melhor cenários Probabilística
Ginsberg e Somekh(2004)	Pagador Sociedade	2002 / Dólar americano	C – 3 B – 3	Toda a vida	Univariada

continua...

Tabela 3 - Características metodológicas das avaliações econômicas de programas de vacinação infantil universal

...conclusão

<i>Autor (ano de publicação)</i>	<i>Perspectiva</i>	<i>Ano dos custos / Moeda</i>	<i>Taxa de desconto (%)</i>	<i>Horizonte temporal (anos)</i>	<i>Tipo de Análise de sensibilidade</i>
Jean-Jasmin et al. (2004)	Sociedade	1994-5 / Dólar americano	ND	ND	ND
Coudeville et al. (2005)	Pagador (SS na França e FD na Alemanha) Sociedade	2002 / Euro	C – 3 B – 3	50	Univariada Pior e melhor cenários
Goldman (2005)	ND	2003 / Dólar americano	C – ND	50	Univariada
Gialloreti et al. (2005)	ND	ND / Euro	C – ND	ND	NA
Tseng et al. (2005)	Pagador Sociedade	ND / Dólar de Taiwan	C – 2 ¹ B – ND	30	ND
Lenne et al. (2006)	Pagador (SSE) Sociedade	2004 / Euro	C – 3 B – ND	50	Univariada Probabilística
Hammerschmidt et al. (2007)	Pagador (FD) Sociedade	2006 / Euro	C – ND B – ND	30	Univariada
Pérez-Rubio et al. (2008)	Sociedade	ND / Euro	C – 3 B – ND	15	Univariada
Zhou et al. (2008)	Pagador Sociedade	2006 / Dólar americano	C – 3 B – 3	40	Univariada
Bonanni et al. (2008)	Pagador (SSN) Sociedade	ND / Euro	C – 3 B – 0	30	Univariada Pior e melhor cenários
Valentim et al. (2008)	Pagador (SUS) Sociedade	2004 / Real	C – 6 B – 3	30	Univariada

¹Somente os custos da vacina foram descontados com uma taxa de anual de 2%.

B = benefícios; **C** = custos; **NA** = não aplicada; **ND** = não declarada; **FD** = Fundos de doença; **SS** = Seguro Social; **SSE** = Sistema de Saúde Espanhol; **SSI** = Sistema de Saúde Italiano; **SSN** = Sistema de Saúde Nacional; **SUS** = Sistema Único de Saúde.

Dos 27 estudos revisados, somente dois (Scuffham et al., 1999b; Goldman, 2005) não incluíram os custos indiretos na análise econômica. (Tabela 4) A magnitude dos custos indiretos dependeu do número de dias de trabalho perdidos por caso de varicela e do valor unitário do dia de trabalho considerado. O número médio estimado de dias de trabalho perdidos pelos pais para cuidar das crianças doentes variou de 0,6 a 5 dias. O valor mais baixo (0,6 dias) foi reportado pela primeira vez no estudo de Banz et al. (2003) e foi estimado a partir de um inquérito epidemiológico realizado na Alemanha. Brisson e Edmunds (2003c) apresentaram o mesmo valor (0,6 dias) a partir de estudos epidemiológicos conduzidos na Europa (Beutels et al., 1996; Coudeville et al., 1999; Saddier et al., 1998). Coudeville et al. (2005) e Hammerschmidt et al. (2007) utilizaram a mesma estimativa reportada inicialmente por Banz et al., em 2003. O valor mais alto (5 dias) foi derivado de um pressuposto assumido no primeiro estudo de avaliação econômica da vacina contra varicela (Preblud et al., 1985).

Tabela 4 - Características dos custos indiretos incluídos nos estudos com perspectiva da sociedade. Todos os custos em dólares PPC (Paridade do Poder de Compra) de 2008

<i>Autor (ano de publicação)</i>	<i>Número de dias de trabalho perdidos¹</i>	<i>Custo por dia de trabalho perdido</i>	<i>Percentual de custos indiretos no custo total (%)</i>
Preblud et al. (1985)	5	104,7	95
Huse et al. (1994)	3,7	156,8	75,7
Lieu et al. (1994)	ND	316,9	98
Beutels et al. (1996)	2,6	224,4	95 ²
Coudeville et al. (1999)	3,4	12,7	ND
Scuffham et al. (1999a)	3	45,6	75,9 ²
Díez Domingo et al. (1999)	1,19	64,1	69,9
Scuffham et al. (1999b)	NI	NI	NI
Hudeckova et al. (2000)	ND	ND	68,9 ²
Brisson e Edmunds (2002)	1,7 – 1,2 ³	81,47 – 69,98	86,9
Getsios et al. (2002)	3,7	36,1	61,9
Banz et al. (2003)	0,6	217,9	72,5
Brisson e Edmunds (2003c)	0,6	54,9	43 ²
Hsu et al. (2003)	1,85	103,5	72,2
Coudeville et al. (2004)	0,7	162,7	61,1
Ginsberg e Somekh (2004)	2,5	256,2 ³	92,2
Jean-Jasmin et al. (2004)	1,6	67,2	77,6
Coudeville et al. (2005)	0,7 – 0,6 ⁴	202,5 – 222,8 ⁴	70,5 – 74
Goldman (2005)	NI	NI	NI
Gialloreti et al. (2005)	0,6	102,2	65
Tseng et al. (2005)	3,7	76,2	42,9
Lenne et al. (2006)	0,97	100,7	71,5
Hammerschmidt et al. (2007)	0,6	217,9	51,5
Pérez-Rubio et al. (2008)	ND	ND	42,3
Zhou et al. (2008)	ND	326,4	ND
Bonanni et al. (2008)	0,8	163,5	81,4
Valentim et al. (2008)	0,27	13,7	47,3

¹Número médio de dias de trabalho perdidos pelos pais ou cuidadores em um episódio de varicela.

²Percentual nas economias.

³1,7 para crianças de 1-4 anos e 1,2 para crianças de 5-15 anos.

⁴0,7, 202,5 70,5 na Alemanha e 0,6, 222,8 e 74 na França.

NA = não aplicada; ND = não declarada; NI = não incluída.

Apesar do importante debate existente na literatura sobre o método (capital humano *versus* “friction cost”) mais apropriado para valorar as perdas sociais decorrentes da doença (Brouwer et al., 1997), todos os estudos utilizaram o método do capital humano na valoração do dia de trabalho perdido e na maioria das vezes basearam-se no valor médio de dia de trabalho feminino. O valor mais baixo de dia de trabalho perdido pelos pais (PPC\$12,7) foi relatado por Coudeville et al. (1999) na França, seguido pelo valor informado (PPC\$13,7) no estudo brasileiro (Valentim et al., 2008). Os números dos outros estudos variaram de PPC\$45,6 (Scuffham et al., 1999a) a PPC\$326,4 (Zhou et al., 2008). Esses valores tão discrepantes ilustram as grandes variações salariais existentes nos países estudados. Apesar da PPC supostamente corrigir essas diferenças nos níveis de preço, ela não conseguiu cancelar essas disparidades completamente. E dessa forma, países mais desenvolvidos economicamente, onde os salários são mais altos, são mais favoráveis a introdução da vacina, porque o valor do custo indireto economizado é mais alto. Trazendo à tona uma das grandes críticas ao método do capital humano, que valora a produtividade com base na renda. A vacina é mais atrativa onde os salários são mais altos, porque segundo este método as pessoas valem o quanto elas produzem para a sociedade.

O método do “friction cost” tem sido proposto como alternativa ao método do capital humano (Koopmanschap et al., 1995; Koopmanschap, Rutten, 1996). Neste método o valor da produtividade perdida corresponde ao valor da produtividade perdida mais o valor de seleção, treinamento e substituição do novo empregado. No contexto da varicela, o uso deste método pode não ocasionar mudanças substanciais, porque nesta doença o período de absenteísmo é muito curto para o patrão substituir o empregado (Thiry et al., 2003).

Para determinar o impacto dos custos indiretos no custo total da varicela, foi apresentado o percentual dos custos indiretos no custo total da doença. Porém, alguns estudos forneceram informação sobre a economia proveniente dos custos indiretos evitados e não o percentual deles no custo total da varicela. Os resultados devem ser interpretados com precaução porque a definição de custos indiretos utilizadas em alguns estudos é diferente e porque a mensuração e valoração dos custos indiretos apresentou grande variabilidade. Enquanto alguns estudos só incluíram as perdas de produtividade, dias de trabalho perdidos pelos pais para cuidarem das crianças, outros incluíram além daquelas, o custo da morte ou incapacidades prolongadas decorrentes da doença. O percentual de custo indireto no custo total da varicela variou de 42,3 (Perez-Rubio et al., 2008) a 98% (Lieu et al., 1994). O maior percentual (98%) relatado por Lieu et al. (1994) foi explicado pela inclusão dos custos futuros relacionados à morte prematura ou incapacidade prolongada relacionada à encefalite por varicela no cálculo dos custos indiretos. Não foi surpresa observar que o maior percentual (98%) foi resultado do segundo maior valor de custo de dia de trabalho (PPC\$316,9) empregado. Observou-se também que os custos indiretos estiveram fortemente relacionados a políticas e regulações internas. No caso específico da Alemanha, onde a política interna exige que os fundos de doença reembolsem aproximadamente 90% dos custos de trabalho perdido dos pais, empregados que ficaram cuidando de suas crianças doentes (Hammerschmidt et al., 2007), os custos indiretos também foram reconhecidos na perspectiva do pagador de saúde (Banz et al., 2003).

A Tabela 5 resume as características dos modelos utilizados. Do total de estudos revisados, 10 utilizaram modelos dinâmicos (Coudeville et al., 1999, 2004,

2005; Brisson, Edmunds, 2002, 2003c; Banz et al., 2003; Lenne et al., 2006; Hammerschmidt et al., 2007; Bonanni et al., 2008; Valentim et al., 2008), 16 utilizaram modelos estáticos (Preblud et al., 1985; Huse et al., 1994; Lieu et al., 1994; Beutels et al., 1996; Diez Domingo et al., 1999; Scuffham et al., 1999b; Hudeckova et al., 2000; Getsios et al., 2002; Hsu et al., 2003; Ginsberg, Somekh, 2004; Jean-Jasmin et al., 2004; Goldman, 2005; Gialloreti et al., 2005; Tseng et al., 2005; Perez-Rubio et al., 2008; Zhou et al., 2008) e um estudo utilizou modelo pseudodinâmico (Scuffham et al., 1999a). Este modelo foi considerado pseudodinâmico porque não incorporou os efeitos indiretos da vacinação em toda a população, porém parece ter aplicado forças de infecção reduzidas a indivíduos suscetíveis das coortes vacinadas (Thiry et al., 2003).

A maioria dos modelos dinâmicos (Coudeville et al., 1999; Banz et al., 2003; Coudeville et al., 2004; Lenne et al., 2006; Hammerschmidt et al., 2007; Bonanni et al., 2008) foi baseada no modelo dinâmico inicial desenvolvido por Halloran et al. (1994) os outros (Brisson, Edmunds, 2002, 2003c; Coudeville et al., 2005; Valentim et al., 2008) basearam-se em abordagem semelhante. Todos os modelos dinâmico incluíram os efeitos indiretos da vacinação em indivíduos não vacinados (imunidade de rebanho) na análise. Um estudo (Hsu et al., 2003) que utilizou modelo de Markov, conseguiu simular força de infecção e taxa de ataque por faixa etária no grupo não vacinado. Outro estudo (Ginsberg, Somekh, 2004) com modelo estático relatou a inclusão parcial da imunidade de rebanho, mas a metodologia de modelagem empregada não foi esclarecida.

Tabela 5 – Características do modelo

<i>Autor (ano de publicação)</i>	<i>Modelo</i>	<i>Inclusão de imunidade de rebanho</i>	<i>Efeito da vacinação no zoster</i>
Preblud et al. (1985)	Estático	Não	Excluído
Huse et al. (1994)	Estático	Não	Excluído
Lieu et al. (1994)	Estático	Sim	Excluído
Beutels et al. (1996)	Estático	Não	Excluído
Coudeville et al. (1999)	Dinâmico	Sim	Excluído
Scuffham et al. (1999a)	Pseudodinâmico	Parcialmente	Excluído
Díez Domingo et al. (1999)	Estático	Não	Excluído
Scuffham et al. (1999b)	Estático	Não	Excluído
Hudeckova et al. (2000)	Estático	Não	Excluído
Brisson, Edmunds, (2002)	Dinâmico	Sim	Incluído
Getsios et al. (2002)	Estático	Não	Excluído
Banz et al. (2003)	Dinâmico	Sim	Excluído
Brisson, Edmunds, (2003c)	Dinâmico	Sim	Incluído
Hsu et al. (2003)	Estático	Sim	Excluído
Coudeville et al. (2004)	Dinâmico	Sim	Excluído
Ginsberg, Somekh, (2004)	Estático	Parcialmente	Excluído
Jean-Jasmin et al. (2004)	Estático	Não	Excluído
Coudeville et al. (2005)	Dinâmico	Sim	Excluído
Goldman (2005)	Estático	Não	Incluído
Gialloreti et al. (2005)	Estático	Não	Excluído
Tseng et al. (2005)	Estático	Não	Excluído
Lenne et al. (2006)	Dinâmico	Sim	Excluído
Hammerschmidt et al. (2007)	Dinâmico	Sim	Excluído
Pérez-Rubio et al. (2008)	Estático	Não	Excluído
Zhou et al. (2008)	Estático	Não	Excluído
Bonanni et al. (2008)	Dinâmico	Sim	Excluído
Valentim et al. (2008)	Dinâmico	Sim	Excluído

Somente três estudos (Brisson, Edmunds, 2002, 2003c; Goldman, 2005) incluíram o efeito da vacinação no zoster. Nos dois estudos de Brisson e Edmunds (2002, 2003c), os modelos dinâmicos assumiram que o contato com a varicela estimularia a imunidade contra zoster por 20 anos e, dessa forma, modelaram o aumento no número de casos, hospitalizações e mortes por HZ decorrentes da vacinação.

No estudo de Goldman (2005), o modelo estático também assumiu que exposição ao vírus selvagem da varicela estimularia imunidade pela supressão da reativação do HZ e sendo assim, a vacinação contra varicela aumentaria a incidência de HZ. O modelo previu o número de casos de HZ e os custos médicos diretos associados nos 30 anos após a introdução da vacinação. Goldman calculou que após 50 anos o programa de vacinação atingiria o “break-even” e a partir deste ponto ocorreriam economias médicas líquidas. Dada a complexidade e as interações imprevisíveis entre varicela e HZ, é de extrema importância o monitoramento e análise dessas duas doenças que exercem impacto substancial na saúde pública, para garantir que os programas de vacinação estejam produzindo os benefícios esperados (Reynolds et al., 2008).

Os preços de vacina apresentados na Tabela 6 se referem somente ao preço da dose, não incluem os outros custos associados a vacinação como: materiais (seringas e agulhas), taxa de administração, desperdício e tratamento de eventos adversos. Optou-se pela apresentação somente do preço da vacina porque os demais componentes são muito sujeitos à organização do sistemas de serviços de saúde de cada país. O preço da dose de vacina apresentou uma grande variação, de PPC\$8,31 a PPC\$109,21. Ginsberg e Somekh (2004) relataram o preço de dose mais baixo e justificaram a

utilização de uma cota para importador de grandes volumes. O preço mais alto foi utilizado na avaliação de Gialloreti et al. (2005).

A maioria dos estudos utilizou dados da vacina com antígeno único. Somente dois estudos (Hammerschmidt et al., 2007; Zhou et al., 2008) utilizaram dados da vacina tetravalente contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (MMRV, sigla no inglês). A grande maioria dos estudos relatou dados de eficácia (percentual de redução no risco de indivíduos vacinados observado em ensaios clínicos). Pouquíssimos estudos (Hammerschmidt et al., 2007; Zhou et al., 2008) aplicaram dados de efetividade (percentual de redução no risco de indivíduos vacinados observado no mundo real). As taxas de eficácia variaram de 85% (Tseng et al., 2005; Valentim et al., 2008) a 100% (Perez-Rubio et al., 2008). A eficácia mais baixa (85%) refletiu o uso de resultados de estudos pós introdução da vacina nos EUA (Hambleton, Gershon, 2005a; Seward et al., 2008) e a mais otimista utilizou dados de um ensaio clínico mais antigo (Weibel et al., 1984). Nos estudos que utilizaram a vacina MMRV, Hammerschmidt et al. (2007) assumiram uma efetividade de duas doses de vacina de 95%, baseada na opinião de especialistas. Zhou et al. (2008) assumiram uma efetividade de duas doses de vacina de 93%, com base nas taxas relativas de “breakthrough” (falha primária vacinal) em vacinados com 1 e 2 doses (Kuter et al., 2004).

Como consequência da recomendação americana da segunda dose da vacina em 2006, três estudos recentes analisaram a estratégia com duas doses de vacina (Hammerschmidt et al., 2007; Zhou et al., 2008; Bonanni et al., 2008).

Tabela 6 – Pressupostos da vacina assumidos nas análises econômicas de varicela

<i>Autor (ano de publicação)</i>	<i>Preço da dose vacina (PPC)</i>	<i>Eficácia da vacina (%)</i>	<i>Número de doses de vacina</i>	<i>Cobertura vacinal</i>	<i>Taxa anual de waning (%)</i>	<i>Efeitos adversos (%)</i>
Preblud et al. (1985)	26,19	90	Uma	90	NC	0,1
Huse et al. (1994)	53,31	95	Uma	ND	ND	1
Lieu et al. (1994)	55,20	90	Uma	97	15 ¹	2
Beutels et al. (1996)	84,16	90	Uma	70	15 ¹	NC
Coudeville et al. (1999)	20,53	90	Uma	80	15 ¹	1
Scuffham et al. (1999a)	51,38	95	Uma	10, 80 ²	NC	3,6
Díez Domingo et al. (1999)	40,10	90	Uma	95	NC	2
Scuffham et al. (1999b)	52,49	95	Uma	80	NC	1,8
Hudeckova et al. (2000)	29,12	90	Uma	ND	NC	ND
Brisson, Edmunds, (2002)	62,67 ³	90	Uma	90	3,1	NC
Getsios et al. (2002)	61,98	90	Uma	85	15 ¹	0,3
Banz et al. (2003)	73,86	86	Uma	85	0,5	2
Brisson, Edmunds, (2003c)	54,92	90	Uma	90	3,1	NC
Hsu et al. (2003)	82,11	95	Uma	95	ND	2
Coudeville et al. (2004)	50,64	97	Uma	90	3,1	1,5
Ginsberg, Somekh, (2004)	8,31	87,6	Uma	94	3,1	2
Jean-Jasmin et al. (2004)	58,78	90	Uma	ND	NC	ND
Coudeville et al. (2005)	61,44 – 67,52 ⁴	97	Uma	90	3,1	1,5
Goldman (2005)	ND	100	Uma	100	ND	ND
Gialloreti et al. (2005)	109,21	ND	Uma	90	NC	NC

...continua

Tabela 6 - Pressupostos da vacina assumidos nas análises econômicas de varicela

...conclusão

<i>Autor (ano de publicação)</i>	<i>Preço da dose vacina (PPC)</i>	<i>Eficácia da vacina (%)</i>	<i>Número de doses de vacina</i>	<i>Cobertura vacinal</i>	<i>Taxa anual de waning (%)</i>	<i>Efeitos adversos (%)</i>
Tseng et al. (2005)	43,71	85	Uma	80	NC	2
Lenne et al. (2006)	40,40	97	Uma	97	3,1	1
Hammerschmidt et al. (2007)	55,53	95	Duas	90 – 100 ⁵	0,5	ND
Pérez-Rubio et al. (2008)	39,49	100 ⁶	Uma	100	ND	ND
Zhou et al. (2008)	60,31 – 70,82 ⁷	93	Duas	95	NC	1 - 0,5 ⁸
Bonanni et al. (2008)	45,99	90-93 ⁹	Duas	85	3	2
Valentim et al. (2008)	37,96	85	Uma	80	NC	NC

¹ 15% das pessoas vacinadas com sucesso terão sua imunidade acabada ao final da vida.² 10% da perspectiva do consumidor e 80% da perspectiva da sociedade.³ Inclui além do preço da dose de vacina, custo de administração, estoque, transporte, materiais e outros custos.⁴ 61,44 na França e 67,52 na Alemanha.⁵ 90% após a primeira dose e 100% após a segunda dose.⁶ No primeiro ano de vida.⁷ 60,31 para o setor público e 70,82 para o setor privado.⁸ 1% após a primeira dose e 0,5% após a segunda dose.⁹ 90% após a primeira dose e 93% após a segunda dose.

NC = não considerada; ND = não declarada.

As taxas de cobertura vacinal variaram de 10 (Scuffham et al., 1999a) a 100% (Goldman, 2005; Hammerschmidt et al., 2007; Perez-Rubio et al., 2008). A taxa mais baixa de cobertura vacinal de 10% representou a cobertura do setor privado quando foi utilizada a perspectiva do pagador na análise (Scuffham et al., 1999a). Goldman (2005) assumiu cobertura de 100% porque a vacinação passou a ser obrigatória em muitos estados americanos. As taxas de cobertura mais altas foram aplicadas por aqueles que assumiram a mesma cobertura obtida para a vacina tríplice (Perez-Rubio et al., 2008) ou usaram a vacina contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela (MMRV) (Hammerschmidt et al., 2007).

Dos 13 estudos que relataram a taxa de “wanning” de vacina, 7 (54% dos estudos) utilizaram a taxa anual de 3,1% proveniente dos estudos de Brisson et al. (2000a,b). Quatro estudos utilizaram a taxa relatada no estudo de Halloran et al. (1994a), onde 15% dos indivíduos vacinados com sucesso teriam a sua imunidade terminada ao final da vida.

Efeitos adversos foram relatados em taxas baixas que variaram de 0,1 (Preblud et al., 1985) a 3,6% (Scuffham et al., 1999a) (Tabela 6), ou não foram considerados nas análises. Em cinco estudos (Hudeckova et al., 2000; Jean-Jasmin et al., 2004; Goldman, 2005; Hammerschmidt et al., 2007; Perez-Rubio et al., 2008) o uso das taxas não foi declarado.

1.3 *Uso de modelos de análise de decisão em saúde*

O uso de modelos como ferramenta analítica de decisão tem aumentado nas metodologias utilizadas nas avaliações econômicas em saúde. Técnicas de análise de decisão têm sido consideradas úteis em situações onde ensaios clínicos não foram ou não podem ser realizados, ou em situações onde os ensaios clínicos foram realizados, mas os dados de custos não foram coletados. Nestes casos a modelagem pode ser usada para sintetizar a melhor informação disponível (Karnon, Brown, 1998).

Para avaliar o custo-efetividade de um programa de vacinação, leva-se em consideração relevantes estimativas biológicas, clínicas, epidemiológicas e econômicas. Geralmente para integrar todas essas estimativas emprega-se um modelo.

A maioria das avaliações econômicas de vacinas, enquanto parte de programas de imunização, tem sido baseada em modelos de análise de decisão (Szucs, 2005).

1.3.1 Definições de modelo

O termo modelo é amplo e tem sido utilizado em diversos contextos. No entanto, no contexto das avaliações econômicas de intervenções médicas, um modelo é qualquer estrutura matemática que represente os desfechos em saúde e econômicos de pacientes ou populações em cenários variados (Kuntz, Weinstein, 2001).

Modelo é um arcabouço matemático que permite a integração de fatos e valores, e que liga esses dados a resultados de interesse para tomadores de decisão em saúde. Um modelo é uma representação da realidade. É uma metodologia analítica que prevê eventos que acontecerão ao longo do tempo, em populações, a partir de dados extraídos de fontes primárias ou secundárias (Weinstein et al., 2003).

Um modelo de análise de decisão pode ser definido como uma abordagem sistemática para avaliar o impacto de uma intervenção médica nos custos e desfechos sob uma condição de incerteza. Ele pode combinar dados de inúmeras fontes (ensaios clínicos controlados randomizados, estudos observacionais, dados epidemiológicos, opinião de especialistas, etc.) para produzir estimativas detalhadas de consequências clínicas e econômicas de diferentes alternativas terapêuticas. Dessa forma, representa a complexidade do mundo real de uma forma mais simples e compreensível, e simplifica a análise de problemas complexos, para auxiliar o processo de tomada de decisão (Thornton et al., 1992).

1.3.2 Boas práticas para modelos de análise de decisão em saúde

Vários trabalhos propuseram critérios para avaliar a qualidade dos modelos (Sculpher et al., 2000; Gold et al., 1996). A avaliação da qualidade dos modelos, é baseada fundamentalmente em atributos que definem um bom modelo de análise de decisão em saúde. Os atributos são organizados sob três títulos principais: estrutura, dados e validação.

Diversos “guidelines” foram desenvolvidos para fornecer orientações de como conduzir e relatar estudos de modelagem.

Uma revisão dos “guidelines” atuais de boas práticas em modelagem para análise de decisão produziu uma orientação resumida e um “checklist” que fornece um arcabouço de avaliação crítica para os vários interessados no processo de avaliação de tecnologias em saúde. De uma forma geral, o “checklist” produzido parece ter apresentado um bom desempenho em termos de identificar os aspectos do modelo que deveriam ser de preocupação particular para o leitor. O “checklist” porém não

conseguiu fornecer todas as respostas sobre a adequação da estrutura do modelos e dos seus pressupostos, um problema geral dos “checklists” genéricos e não reflete qualquer lacuna com a orientação e o “checklist” desenvolvidos (Philips et al., 2004).

Os usuários de modelos da academia, setor público ou privado têm de ser capazes de avaliar a qualidade dos modelos de acordo com critérios científicos de boas práticas.

Para que os resultados de um modelo de análise de decisão possam ser usados por tomadores de decisão eles precisam ser válidos, confiáveis e relevantes para todos os usuários finais. Para isso o modelo precisa apresentar as seguintes características (Buxton et al., 1997):

- Ser explícito e representar de forma plausível a realidade que está sendo estudada
- Incluir variáveis e opções terapêuticas relevantes para o propósito do estudo
- Ser transparente na quantificação dos desfechos clínicos e econômicos bem como na determinação das probabilidades
- Ser realista quanto ao padrão normal de tratamento da doença em questão
- Ser reprodutível pelo extenso conhecimento da estrutura do modelo
- Documentar apropriadamente as fontes de dados e os pressupostos incluídos no modelo
- Descrever e justificar o tipo de análise econômica que foi escolhida e a população na qual será aplicado

- Adotar de forma precisa a metodologia proposta reportando a razão de custo/benefício para cada alternativa de medicamento junto com a análise de razão incremental
- Apontar os graus de incerteza nas estimativas e resultados, realizando análise de sensibilidade clara e abrangente, com justificativa do valor dos intervalos de parâmetros escolhidos
- Validar os resultados através de comparações feitas com resultados de outros estudos ou modelos.

1.3.3 Importância da modelagem

Em algumas situações, a construção de um modelo baseado somente em dados secundários (literatura ou bancos de dados existentes) é a melhor ou única abordagem disponível. Nem sempre é possível realizar ensaios clínicos, em alguns casos a realização se torna inviável por questões éticas ou tamanho de amostras requeridas (Kuntz, Weinstein, 2001).

Alguns ensaios além de requererem um tamanho de amostra muito grande também exigem um período de acompanhamento prolongado para medir diferenças nos desfechos em saúde e no custo de longo prazo (Kuntz, Weinstein, 2001).

Não importa quantos ensaios clínicos novos sejam realizados e não importa quão alta seja a qualidade que apresentam, eles jamais abordarão mais do que uma pequena parte do que seria necessário saber para que a prática clínica pudesse estar totalmente apoiada em “evidências científicas”. Mesmo em áreas bem cobertas por ensaios clínicos, locais de atenção, pacientes individuais ou populações podem diferir

bastante das condições no ensaio clínico. Além disso, pouquíssimas intervenções são aplicadas isoladamente. Elas são geralmente combinadas em sequências que abrangem estratégias clínicas complexas, as quais nunca foram avaliadas em ensaios. Por essas razões, a importância dos modelos de decisão será cada vez maior. Como pode ser visto no desenho de ensaios clínicos, que cada vez mais incorpora medidas de qualidade de vida baseadas em “utility” e medidas econômicas para serem usadas em análises de custo-efetividade (Roberts, Sonnemberg, 2003).

1.3.4 Preocupações com a modelagem

Existem algumas preocupações válidas a respeito do uso de modelos: 1) Os dados usados para a operacionalização dos modelos são provenientes de diversas fontes, muitos desses podem estar sujeitos a diversos graus de viés devido às variáveis de confusão, seleção de pacientes ou método de análise, 2) O número de pressupostos chave assumidos em relação ao processo de doença estudado, 3) A extrapolação de dados e 4) A relação matemática entre fatores de risco e desfechos em saúde (Kuntz, Weinstein, 2001).

Outra preocupação comum em relação aos modelos é a sua falta de transparência. Analistas de decisão se deparam com a escolha entre construir um modelo complicado que reflita mais acuradamente todos os aspectos importantes da doença e seu tratamento, e construir um modelo mais simples que seja mais transparente. Modelos de análise de decisão são geralmente criticados e chamados de “caixas pretas”. Muitas dessas preocupações podem ser equacionadas com a documentação cuidadosa das probabilidades, “utilitys”, custos, bem como dos pressupostos chave que fundamentam o modelo.

O valor de um modelo reside não apenas nos resultados gerados, mas também na sua capacidade de revelar a ligação lógica entre os “inputs” (dados e pressupostos) e os resultados. Por esta razão, um modelo não deve ser uma "caixa preta" para o usuário final, mas ser o mais transparente possível, de modo que a lógica de seu resultado possa ser entendida em um nível intuitivo. Também por essa razão, os resultados do modelo não devem nunca ser apresentados como estimativas pontuais, ou como alegações incondicionais de eficácia ou custo. Em vez disso, os “outputs” (saídas) dos modelos devem ser apresentados como subordinados à entrada de dados e pressupostos, e devem incluir uma extensa análise da sensibilidade para explorar os efeitos dos dados e pressupostos alternativos sobre os resultados (Weinstein et al., 2001,2003).

Uma grande preocupação também é o grau de liberdade que o modelador possui em decidir sobre os “inputs” e pressupostos. A escolha de um parâmetro no lugar de outro, ou um pressuposto em vez de outro, podem enviesar o modelo a favor ou contra uma determinada estratégia (Kuntz, Weinstein, 2001).

Apesar de todas as limitações reconhecidas, modelos são inevitáveis. Até mesmo avaliações econômicas desenvolvidas atreladas a ensaios clínicos, conhecidas como “piggy-backed”, geralmente requerem alguma modelagem para estender o horizonte temporal da análise e analisar o que ocorre além do período em que os dados foram observados (Kuntz, Weinstein, 2001).

1.4 Tipos de modelos de análise de decisão em saúde

De uma forma geral, no contexto da assistência à saúde os modelos podem ser categorizados como “empíricos” (aqueles em que todos os “inputs” do modelo são obtidos de um ensaio clínico ou de um estudo observacional que fornece dados dos pacientes) ou “teóricos” (aqueles em que os parâmetros dos modelo são sintetizados usando fórmulas matemáticas, técnicas estatísticas ou simulação). Mesmo quando os “inputs” do modelo são obtidos diretamente de um ensaio clínico ou estudo observacional, algum uso de linguagem matemática é necessária para apresentar os desfechos finais do modelo na forma da RCEI. É extremamente difícil obter todos os “inputs” a partir de um único ensaio ou estudo observacional, modelos puramente empíricos são muito raros (Kim, Goldie, 2008).

Infelizmente, a taxonomia para classificar os diferentes tipos de modelo tem variado bastante de um estudo para outro. Kim e Goldie (2008) sugeriram um arcabouço onde a categorização dos modelos é baseada na análise dos seguintes atributos:

- 1) Quando num modelo as suas principais características modificam-se ao longo do tempo ele é considerado dinâmico, caso contrário será classificado como estático;
- 2) Se as mudanças ocorrem aleatoriamente (são estocásticos ou probabilísticos), porém se as regras de mudança forem estabelecidas previamente (são determinísticos);
- 3) Se na simulação do comportamento populacional o modelo utiliza variáveis agregadas, valores de médias populacionais (são agregados),

se seguir os comportamentos de indivíduos de uma população (são de nível individual);

- 4) Quando se assume que os eventos ocorrem em um intervalo de tempo discreto (discretos) ou em um determinado ponto de um período contínuo (contínuos);
- 5) Se o modelo permitir a entrada de indivíduos (aberto), caso contrário (fechado) e
- 6) Se o modelo é expresso por equações que são funções de parâmetros ligados linearmente (linear) ou não (não-linear).

Embora existam muitos tipos de modelos que podem ser usados para prever o impacto de tecnologias em saúde em geral, e das vacinas em particular, neste trabalho eles serão divididos em duas categorias principais: 1) estáticos (árvores de decisão e modelos de Markov) e 2) dinâmicos. A diferença fundamental entre estas duas categorias, é que nos modelos estáticos a força de infecção é um parâmetro fixo, constante ao longo do tempo, e não são observadas interações entre a dinâmica individual e a dinâmica populacional da doença. Nos modelos dinâmicos a força de infecção (taxa pela qual os suscetíveis se tornam infectados) depende do número de infectados naquela população, sendo assim um sistema não linear (Brisson, Edmunds, 2003a; Beutels et al., 2003).

A abordagem conceitual adotada nesses modelos é proveniente da biologia populacional e reconhece o aspecto fundamental das doenças infecciosas: o risco de infecção de um indivíduo está relacionado ao número de indivíduos infectados na população. Em outras palavras, as doenças infecciosas devem ser consideradas de uma

perspectiva populacional (comunitária), indivíduos não podem ser considerados isoladamente (Medley, 1996).

Nos modelos dinâmicos a força de infecção (probabilidade que uma pessoa suscetível se torne infectada por unidade de tempo) pode ser recalculada ciclicamente. À medida que uma nova coorte é vacinada, a proporção de infectados diminui e consequentemente a força de infecção que agirá nesta população também diminuirá. A imunização age reduzindo o número de indivíduos infectados na população (movendo indivíduos suscetíveis diretamente para o estado de imunidade, sem passar pelo estado de infecção). Na vida real, esta característica é muito importante, uma vez que programas de vacinação são implementados para continuar por muito tempo, impactando coortes que serão vacinadas no futuro.

À medida que mais pessoas são vacinadas, a proporção de pessoas infectadas diminuirá, e a probabilidade de uma pessoa suscetível entrar em contato com uma pessoa infectada também diminuirá. A consequência do declínio na força de infecção (devido à vacinação) é que se pessoas suscetíveis são infectadas, isso ocorrerá na média, em uma idade mais avançada (Beutels et al., 2002). A idade de infecção continuará a aumentar à medida que a probabilidade de contato entre pessoas infectadas e pessoas suscetíveis continue a diminuir (Edmunds et al., 1996). O aumento na idade média de infecção já foi observada amplamente após programas de imunização em massa (Lau et al., 1992; Ukkonen et al., 1988). Esta mudança na faixa etária de infecção pode ser por ela mesma benéfica do ponto de vista de saúde pública ou maléfica (se a infecção é mais severa em adultos do que em crianças, como no caso da varicela). Então é possível que a saúde da população pode ser reduzida após uma campanha de imunização (benefícios em saúde negativos). A força de infecção

constante dos modelos estáticos não consegue contabilizar esses efeitos (Edmunds et al., 1999).

Sendo assim, quando existe possibilidade de mudança na força de infecção após imunização (i.e., a vacinação bloqueia a transmissão da infecção e a cobertura é esperada que seja relativamente alta) e o risco da doença clínica é idade dependente, modelos dinâmicos devem ser considerados nestes casos (Edmunds et al., 1999).

Outra vantagem dos modelos dinâmicos é que eles conseguem incluir os efeitos indiretos da vacinação, também chamados de imunidade de rebanho (i.e., a proteção indireta de pessoas suscetíveis que ocorre quando uma grande parcela da população foi vacinada). Quando a imunidade de rebanho é atingida, a vacinação irá reduzir mais do que proporcionalmente ao número de vacinados, a incidência não diminui em proporção direta à cobertura vacinal. Além disso, a idade média de infecção aumentará e o intervalo entre períodos epidêmicos também aumentará.

O uso de modelos dinâmicos que conseguem avaliar esses efeitos indiretos tem se difundido gradualmente, mas não pertencem ainda a caixa de ferramentas tradicional de epidemiologistas e economistas da saúde (Beutels et al., 2008).

Modelos estáticos, ao ignorarem esse fenômeno poderão superestimar a incidência residual, errar a idade de infecção dos casos residuais e os intervalos entre períodos epidêmicos. Mesmo assim, atualmente, a grande maioria de avaliações econômicas de programas de vacinação ainda usa modelos estáticos como árvores de decisão e modelos de Markov.

Modelos estáticos fornecem uma descrição adequada de programas de imunização em duas situações: 1) Campanhas de imunização seletivas que não são direcionadas a “grupos centrais” (grupos que contribuem significativamente para a

transmissão da infecção) e nas quais o tomador de decisão está interessado nos benefícios em saúde que ocorrerão para o grupo vacinado e não para o restante da população. Um bom exemplo seria a análise de custo-efetividade da vacina contra Hepatite A em viajantes oriundos de áreas de baixa endemicidade migram para áreas de alta endemicidade. 2) Quando a vacina protege contra a doença, mas não afeta a transmissão do agente. Por exemplo, vacinação contra tétano, um patógeno ambiental, ou raiva, uma zoonose selvagem. Em ambos os casos, a vacina não reduz a circulação do patógeno, então a proporção de indivíduos protegidos será igual a proporção de protegidos na população de estudo. Em resumo, modelos com força de infecção constante fornecerão boas estimativas dos benefícios em saúde de programas de vacinação quando a força de infecção não é substancialmente alterada pela imunização em massa e/ou quando o tomador de decisão está interessado num sub-grupo da população (somente os que serão vacinados) (Edmunds et al., 1999).

Na revisão sobre os tipos de modelos utilizados em ACE de vacinas, já citada anteriormente, na maioria dos artigos estudados a modelagem empregada não foi bem descrita. Das 208 ACEs que puderam ser categorizadas de acordo com o arcabouço conceitual, cerca de 90% utilizaram modelos determinísticos, estáticos e de nível agregado. Embora seja necessário um modelo dinâmico para contabilizar os efeitos de imunidade de rebanho, somente 23 das ACEs utilizaram modelos dinâmicos (Kim, Goldie, 2008).

1.4.1 Árvore de decisão

Árvore de decisão é a forma mais simples das técnicas de modelagem de decisão usadas rotineiramente. Ela serve para modelar cenários não muito complicados, oferece um meio de estruturar o problema e se constitui em um método efetivo de combinar dados de várias fontes (Karnon, Brown, 1998).

1.4.1.1 Indicações de uso

O modelo de árvore de decisão consegue modelar bem problemas clínicos diretos com desfechos de curta duração.

1.4.1.2 Estrutura geral e definições

A árvore de decisão é uma ferramenta visual que descreve graficamente os três principais componentes de um problema de decisão: o modelo propriamente dito, as probabilidades de ocorrência dos vários eventos que estão sendo modelados e os valores (“utilities”) dos desfechos que existem no final de cada caminho, em particular (Roberts, Sonnemberg, 2003). Ela relaciona as ações tomadas com as consequências.

Conforme descrito na Figura 1, sua estrutura é composta de nós, ramos e desfechos. Existem três tipos de nós: nó de decisão, nó de chance e nó terminal. O nó de decisão é representado por um quadrado e indica a decisão fundamental que está sendo tomada. Um exemplo de nó de decisão seria a decisão de instituir ou não o programa de vacinação universal contra varicela. O nó de decisão pode ter um número arbitrário de ramos que representam todas as escolhas possíveis envolvidas. O nó de decisão é seguido por um nó de chance, representado por um círculo, que descreve os

vários eventos que estão sujeitos a chance e não estão sobre o controle do tomador de decisão. Cada desfecho possível é associado à sua probabilidade de ocorrência. As probabilidades apresentam a possibilidade de um evento particular ocorrer num nó de chance (ou a proporção esperada de uma coorte de pacientes aparentemente homogêneos que vivenciarão o evento). O nó terminal do ramo representado por um triângulo indica o valor de um determinado desfecho em saúde. Por exemplo, pode ser morte ou cura (Haddix et al., 2002).

Figura 1. Representação gráfica do modelo de árvore de decisão

Por convenção, uma árvore de decisão geralmente é construída da esquerda para direita. Inicia-se com o nó de decisão na extrema esquerda, prossegue-se com os nós de chance que acompanham a sequência temporal dos eventos e finaliza-se na extrema direita com um nó terminal que indica o ponto final daquela sequência de

eventos e representa o desfecho (e.g., vidas salvas, QALY ganhos). Eventos que ocorreram mais cedo no tempo são chamados proximais ou eventos “upstream”; aqueles que ocorrem mais tarde estão para a direita e são chamados distais ou eventos “downstream”.

Também por convenção e por necessidade de se modelar a realidade, a soma de todas as probabilidades em um nó de chance deve ser sempre igual a 1 (i.e., a probabilidade de alguma coisa acontecer é sempre igual a 1). Então, em cada nó de chance todos os ramos devem ser “mutuamente exclusivos e coletivamente exaustivos”, isto significa que todos os desfechos devem estar incluídos, mas um indivíduo só pode estar em um ramo de cada um dos nós (Roberts, Sonnemberg, 2003).

Embora o fluxo dos eventos seja construído para representar os efeitos em saúde, descrever estados de saúde e eventos que tenham impactos na saúde, ele também representa a cascada de custos resultante de uma intervenção (Gold et al., 1996).

1.4.1.3 Método de análise

A análise da árvore de decisão fornece o valor esperado do desfecho de cada estratégia modelada. O processo de calcular o valor esperado é referido como “averaging out and folding back” (processo de calcular a média e enrolar para trás) representando o cálculo de média que ocorre em cada nó de chance e o enrolamento simultâneo que ocorre de todos os ramos sucessivos até que a comparação entre as duas estratégias seja feita no nó de decisão original. Esta análise também é chamada

de “roll back”. A Figura 2 ilustra a análise de “roll back” da árvore apresentada anteriormente na Figura 1.

Figura 2. Representação gráfica da análise de “roll back”

A árvore de decisão foi apresentada aqui de uma forma bem simples e com valores arbitrários somente para ilustrar o processo de cálculo. Neste caso em que o desfecho é custo, a estratégia escolhida seria a “Vacinar” que apresentou o menor custo.

O cálculo da análise de “roll back” é feito da seguinte maneira:

Valor Esperado de Vacinar

Passo 1: $[(5 * 0,55) + (15 * 0,30) + (350 * 0,15)] = \text{R\$ } 59,8$

Passo 2: $[(59,8 * 0,90) + (0 * 0,10)] = \text{R\$ } 53,8$

Passo 3: $[(50 * 0,85) + (53,8 * 0,15)] = \text{R\$ } 50,6$

Valor Esperado de Não Vacinar

Passo 1: $[(5 * 0,55) + (15 * 0,30) + (350 * 0,15)] = \text{R\$ } 59,8$

Passo 2: $[(59,8 * 0,90) + (0 * 0,10)] = \text{R\$ } 53,8$

Passo 3: $[(0 * 0,05) + (53,8 * 0,95)] = \text{R\$ } 51,1$

Para análises de decisão com múltiplos desfechos (e.g., custos e casos), o processo de “averaging out and folding back” é realizado duas vezes, uma para calcular o valor esperado de custos e outro para calcular o valor esperado dos casos em cada uma das estratégias. Para cada desfecho adicional o processo de “averaging out and folding back” é repetido.

1.4.1.4 Limitações de uso

A estrutura da árvore de decisão não permite modelar problemas clínicos nos quais os eventos se repetem ao longo do tempo (e.g., múltiplos episódios de doença inflamatória pélvica resultante de infecção por clamídea). Nem problemas de saúde pública complexos que envolvam estratégias preventivas que exigem um modelo mais complexo e um horizonte temporal de análise mais longo (Haddix et al., 2002).

De forma semelhante, ela não é adequada quando existe a possibilidade do desenvolvimento de outras entidades clínicas, por exemplo, o desenvolvimento de câncer esofágico em pacientes que tenham doença de refluxo gastro-esofágico recorrente por vários anos. Nem é também adequada para modelos de doenças do tipo “recurring-remitting” que ocorrem por um período de muitos anos e com riscos clínicos competitivos, característica de várias doenças crônicas tais como diabetes, doença isquêmica coronariana e algumas formas de câncer. Em tais situações, para representar o grande número de possíveis consequências ao longo do tempo, a árvore se tornaria muito cheia de ramos e dessa forma, difícil de programar e apresentar (Briggs et al., 2007).

1.4.2 Modelos de Markov

São estruturas analíticas que representam elementos chaves da doença e são comumente utilizados em avaliações econômicas (Sonnenberg, Beck, 1993). Desde 1983, quando foram inicialmente introduzidos para determinar o prognóstico de aplicações médicas (Beck, Pauker, 1983), tem havido uma aplicação crescente desses modelos em análises de decisão.

1.4.2.1 Indicações de uso

Modelos de Markov são particularmente úteis em doenças cujos eventos podem ocorrer repetidamente ao longo do tempo, tais como infarto agudo do miocárdio em pacientes com angina estável ou câncer recorrente em pacientes com câncer de mama localizado. A natureza cíclica dos modelos de Markov também é útil para descrever eventos previsíveis que ocorrem ao longo do tempo, tais como rastreamento sigmoidoscópico para prevenção de câncer colorretal a cada cinco anos (Kuntz, Weinstein, 2001).

Este modelo tem sido uma abordagem comum para lidar com opções de modelagem complexa com múltiplas consequências possíveis. Tal modelo tem sido utilizado na avaliação de programas de rastreamento, tecnologias de diagnóstico e intervenções terapêuticas (Briggs et al., 2007).

1.4.2.2 Estrutura geral e definições

O modelo assume que o paciente está sempre em um dos estados de saúde finitos chamados de estados de Markov. Todos os eventos de interesse são modelados como transições de um estado para outro. Para cada estado é determinada uma “utility”, e a contribuição desta “utility” para o prognóstico geral depende da quantidade de tempo passado neste estado de saúde (Sonnenberg, Beck, 1993).

O horizonte temporal da análise é dividido em incrementos de tempo iguais chamados ciclos de Markov. Durante cada ciclo, o paciente pode fazer uma transição de um estado para outro. A Figura 3 é um exemplo de um diagrama de estado de transição, no qual cada círculo representa um estado de saúde. As setas conectando dois estados diferentes indicam as transições permitidas. Setas que levam de um estado de saúde para ele mesmo indicam que o paciente pode permanecer neste estado por ciclos consecutivos. Somente algumas transições são permitidas. Existe um pressuposto que durante cada ciclo o paciente só pode fazer uma única transição entre diferentes estados de saúde (Sonnenberg, Beck, 1993).

Figura 3. Representação gráfica do modelo de Markov

Onde:

Probabilidade de permanência no estado saudável = 0,75

Probabilidade de transição do estado saudável para o estado doente = 0,20

Probabilidade de transição do estado saudável para o estado morto = 0,05

Probabilidade de permanência no estado doente = 0,70

Probabilidade de transição do estado doente para o estado morto = 0,30

Probabilidade de permanência no estado morto = 1

Os estados de saúde podem ser transitórios (pessoas podem voltar para este estado a qualquer momento), temporários (pessoas podem ficar neste estado por somente um ciclo) ou absorventes (uma vez que as pessoas entrem neste estado, elas jamais poderão sair).

A duração de cada ciclo é escolhida para representar um intervalo de tempo clinicamente significativo. Se o modelo analisa a vida toda de um paciente e os eventos são relativamente raros, cada ciclo pode ter a duração de um ano. Por outro lado, se o horizonte de tempo é mais curto e os eventos ocorrem mais frequentemente, o ciclo pode ser mais curto, por exemplo, mensal ou semanal. Geralmente a escolha da duração do ciclo será determinada pelos dados de probabilidade disponíveis. Por exemplo, se existe disponível dado de probabilidade anual, não faz sentido usar um ciclo mensal (Sonnenberg, Beck, 1993).

1.4.2.3 Método de análise

Os dois métodos mais comumente usados para avaliar um modelo de Markov são a simulação de coorte e a simulação de Monte Carlo de primeira-ordem.

Simulação de coorte

Na simulação de coorte uma coorte hipotética de pessoas entra no modelo de acordo com a distribuição de prevalência especificada pelo analista. Para cada ciclo, uma fração da coorte que estava inicialmente em cada um dos estados de saúde é dividida entre todos os estados de saúde de acordo com o grupo de probabilidades de transição definidas (Figura 4).

Por exemplo, assumindo que 100% da coorte começam no estado de saúde saudável (i.e., 1000 pacientes). Os indivíduos dessa coorte terão uma probabilidade anual de adquirir a doença de 0,20 e uma probabilidade anual de morte de 0,05. No próximo ciclo da análise, 75% estariam no estado saudável (750), 20% no estado doente (200) e 5% no estado morte (50). Em cada ciclo subsequente haverá uma nova

distribuição da coorte entre os vários estados de saúde de acordo com as probabilidades.

Figura 4. Distribuição da coorte de 1000 pessoas nos ciclos de um modelo de Markov

O cálculo é feito da seguinte maneira:

$$\text{Ciclo 1: } (1000 * 0,75) = 750$$

$$(1000 * 0,20) + (0 * 0,70) = 200$$

$$(1000 * 0,05) + (0 * 0,30) = 50$$

$$\text{Ciclo 2: } (750 * 0,75) = 562,5$$

$$(750 * 0,20) + (200 * 0,70) = 290$$

$$(750 * 0,05) + (200 * 0,30) = 147,5$$

Simulação de Monte Carlo

Na simulação de Monte Carlo de primeira-ordem o paciente é selecionado aleatoriamente da coorte hipotética e cada pessoa transita no modelo isoladamente, uma de cada vez. As características (idade, sexo, fatores de risco) de cada pessoa são aleatoriamente retiradas das distribuições derivadas dos dados. Com a simulação, o modelo segue os pacientes individualmente, um depois do outro, da entrada no modelo até a morte. Pelo exame do curso clínico da doença de uma pessoa de cada vez, o modelo pode gerar o tempo de sobrevida com qualidade ajustada para este indivíduo (Figura 5). Após rodar grandes números de casos simulados (e.g., 1.000.000), é obtida a distribuição dos valores de sobrevida. O valor médio desta distribuição aproximará a “utility” esperada do valor esperado de sobrevida com qualidade ajustada da coorte simulada (Haddix et al., 2002)

Figura 5. Representação gráfica da simulação de Monte Carlo

1.4.2.4 Limitações de uso

Embora a estrutura do modelo garanta uma maior flexibilidade do que a árvore de decisão, ele também apresenta algumas restrições importantes para estruturar prognósticos complexos. A restrição está relacionada ao pressuposto Markoviano, ou característica “sem memória” do modelo de Markov. Segundo esse pressuposto, uma vez que o paciente mudou de um estado para outro, o modelo de Markov não terá memória com relação ao estado que o paciente estava anteriormente e a quantidade de tempo permanecida naquele estado. Ou seja, o comportamento de um processo subsequente de qualquer ciclo depende somente da descrição deste ciclo. O processo não tem memória de ciclos anteriores.

1.4.3 Modelos matemáticos em epidemiologia

Modelos matemáticos tem se tornado uma ferramenta importante para analisar a difusão e o controle das doenças infecciosas. A compreensão das características da transmissão das doenças infecciosas em comunidades, regiões e países, pode propiciar abordagens melhores de diminuição da transmissão dessas doenças.

O processo de formulação do modelo explicita pressupostos, variáveis e parâmetros; além disso modelos fornecem resultados conceituais tais como, limiares, números de reprodução básica, números de contatos e números de reposição. Modelos matemáticos e simulações computacionais são ferramentas experimentais úteis para construir e testar teorias, avaliar conjecturas quantitativas, responder questões específicas, determinar a sensibilidade a mudança dos valores dos parâmetros e estimar parâmetro chaves a partir dos dados (Hethcote, 1989a,b,2000).

Modelos matemáticos são usados na comparação, planejamento, implementação, avaliação, otimização de programas de prevenção, terapia e controle. Epidemiologia matemática pode contribuir para o desenho e análise de pesquisas epidemiológicas, sugerir a coleta de dados cruciais, identificar tendências, fazer previsões gerais e estimar a incerteza das previsões (Hethcote, 1989a,b,2000).

O desenvolvimento inicial da Epidemiologia matemática teria acontecido a partir dos estudos de Daniel Bernoulli na última metade do século XVIII (Brisson, 2003a). A modelagem epidemiológica determinística parece ter começado no século XX. Em 1906, Hamer formulou e analisou um modelo de tempo discreto na tentativa de entender a recorrência das epidemias de sarampo (Hamer, 1906* apud Hethcote, 2000). O seu modelo foi o primeiro a assumir que a incidência (número de casos novos por unidade de tempo) depende do produto das densidades de suscetíveis e infectados. Ross estava interessado na incidência e controle da malária, então desenvolveu modelos de equações diferenciais para a malária como uma doença hospedeiro-vetor em 1911 (Ross, 1911* apud Hethcote, 2000).

A epidemiologia matemática cresceu exponencialmente a partir da segunda metade do século XX, e agora uma variedade imensa de modelos foi formulada, matematicamente analisada e aplicada a doenças infecciosas. Modelos recentes tem incorporado aspectos como imunidade passiva, perda gradual da imunidade adquirida com a vacina e com a doença, estágios de infecção, transmissão vertical, vetores de doenças, cargas macroparasitárias, estrutura etária, o “mixing” sexual e social dos grupos, difusão espacial, vacinação, quarentena e quimioterapia. Modelos especiais

* Hamer WH. Epidemic disease in England. *Lancet*. 1906;1:733-9.

* Ross, R. *The prevention of Malaria*. Murray. 2nd edition. London; 1911.

tem sido desenvolvidos para doenças como sarampo, rubéola, catapora, coqueluche, difteria, caxumba, malária, onchocerciasis, filariose, raiva, gonorréia, herpes, sífilis e HIV/Aids (Hethcote, 2000).

Modelos matemáticos compartimentais têm sido amplamente utilizados no estudo da dinâmica de transmissão de doenças virais em populações humanas. Esses modelos assumem que a comunidade humana pode ser dividida em uma série de compartimentos, representantes das diversas classes epidemiológicas (Anderson, May, 1991). Compartimentos com os rótulos M, S, E, I e R são frequentemente utilizados para representar essas classes epidemiológicas, como mostra a Figura 6.

Figura 6. Diagrama de transferência do modelo MSEIR

FONTE: (Hethcote, 2000)

Se um mãe foi infectada alguns anticorpos IgG são transferidos através da placenta, então o recém-nascido tem imunidade passiva temporária para a infecção (M). Após os anticorpos maternos desaparecerem, a criança passa para o compartimento dos suscetíveis (S). As crianças que não possuem nenhuma imunidade passiva porque suas mães não foram infectadas, nascem no compartimento dos suscetíveis, aqueles que podem ser infectados. Quando ocorre um contato adequado entre um suscetível e um infectante e a transmissão acontece, o suscetível passa para o compartimento dos expostos (E), aqueles em período de latência, foram infectados, mas ainda não são infectantes. Quando o período de latência termina, o indivíduo passa para o compartimento dos infectantes (I), aqueles capazes de transmitir a infecção. Quando o período de infecção termina, o indivíduo passa para o compartimento dos recuperados (R), aqueles com imunidade permanente adquirida com a infecção (Hethcote, 2000).

A escolha dos compartimentos a serem incluídos no modelo depende da característica da doença em particular a ser modelada e do propósito do modelo. O compartimento de imunidade passiva (M) e período de latência (E) são frequentemente omitidos porque não são cruciais para a interação suscetível-infectante. Os acrônimos para os modelos epidemiológicos são geralmente baseados nos padrões de fluxo entre os compartimentos, alguns deles: MSEIR, MSEIRS, SEIR, SEIRS, SIR, SIRS, SEI, SEIS, SI e SIS. Por exemplo, no modelo MSEIR ilustrado na Figura 6, os recém-nascidos com imunidade passiva primeiro se tornam suscetíveis, depois expostos, infectantes e por último recuperados. Num modelo MSEIRS seria semelhante, mas a imunidade do compartimento (R) seria temporária, então os

indivíduos se tornariam novamente suscetíveis quando a imunidade temporária terminasse (Hethcote, 2000).

Equações diferenciais descrevem a variação na proporção de indivíduos em cada compartimento. Todos os compartimentos são idade-dependentes, e o fluxo dos indivíduos entre os compartimentos é determinado pelas taxas de transição (Anderson, May, 1991).

A força de infecção por faixa etária, ou seja, a taxa em que indivíduos suscetíveis de determinada faixa etária se tornam infectados, depende da transmissão idade-específica, da suscetibilidade ao vírus e do padrão de contatos entre os grupos etários (Anderson, May, 1991). Ela é uma função representada pela seguinte equação:

$$\lambda(a) = \int_0^L \beta(a, a') I(a')$$

onde β representa a taxa média de contato entre suscetíveis de idade a e a' e infectados I de idade a' , modulando a transmissão, relacionada à integral do nascimento até a expectativa de vida da população (L).

A partir do número de suscetíveis é possível a realização de estudo do impacto da introdução de uma nova vacina em uma população.

1.4.3.1 Modelos matemáticos para varicela

Garnett e Grenfell (1992a,b) foram os primeiros a explorar a relação entre varicela e zoster usando modelos matemáticos. Estes autores apresentaram um modelo matemático simples que serviu como arcabouço conceitual para descrever o modelo padrão de infecção por varicela e adicionalmente descreveu o estado de portador do vírus e as categorias de zoster, onde a probabilidade de reativação viral é descrita em função da idade, a função de reativação. O modelo compartimental estruturado pela idade desenvolvido foi descrito por um grupo de equações diferenciais parciais, as quais descreviam as densidades de indivíduos classificados em subgrupos. A população hospedeira foi dividida nas seguintes categorias: crianças imunizadas passivamente com anticorpos maternos (M), indivíduos suscetíveis (S), incubados que estão infectados mas não estão ainda infectantes (E) e indivíduos infectantes (I). A estrutura do modelo é apresentada na Figura 7.

Figura 7. Representação diagramática do modelo compartimental estruturado pela idade descrevendo a prevalência de varicela e herpes zoster

FONTE: (Garnett, Grenfell, 1992a)

Os parâmetros δ , σ e ν são respectivamente, as taxas de transição das pessoas para fora das categorias de imunidade materna, incubação viral e infecção. A variável $\lambda(a, t)$, que é a idade específica na qual indivíduos suscetíveis de uma determinada idade adquirem a infecção, depende da idade transmissão específica, da suscetibilidade ao vírus e do “mixing” entre faixas etárias. Foi assumido que a imunidade adquirida após infecção primária produz proteção contra varicela por toda a vida. Foi também assumido que indivíduos hospedeiros morrem a uma taxa de mortalidade $\mu(a)$ per capita específica por idade. Para representar a incidência de zoster foram adicionadas duas variáveis em paralelo as categorias que descreveram a

infecção inicial. Estas duas variáveis são: $V(a, t, \tau)$, o tempo decorrente desde a infecção inicial e o caso de zoster, $Z(a, t)$ (Garnett, Grenfell, 1992a).

O objetivo particular deste trabalho foi examinar os mecanismos que geram a distribuição etária observada de reativação viral, manifesta como a incidência de herpes observada. O principal resultado emergente desta análise foi que modelos nos quais a probabilidade de reativação viral aumenta com a idade do hospedeiro fornecem a melhor representação de dados observados. Foi observado que o aumento da reativação com a idade pode ser mais rápido do que linear, mas isto é menos certo. Todos os resultados devem ser interpretados com precaução porque eles se apoiaram em dados observacionais muito brutos (Garnett, Grenfell, 1992a).

Garnett e Grenfell (1992a,b) também avaliaram o impacto da vacinação de varicela no zoster. A partir da análise do padrão endêmico da prevalência de zoster com a idade, eles não puderam testar as hipóteses se o contato com a varicela induz ou inibe o zoster. Eles examinaram o impacto da vacinação no equilíbrio de longo prazo da incidência dessas doenças, mas ignoraram o curto ou médio prazo.

O modelo dinâmico concebido por Halloran et al. (1994a,b) foi utilizado por vários países para avaliar o custo-efetividade dos seus programas de vacinação contra varicela (Figura 8).

Figura 8. Representação diagramática do modelo de Halloran

FONTE: (Halloran et al., 1994,b)

Onde:

- $\mu(a) =$ taxa de morte por idade específica
- $\delta =$ taxa de perda de anticorpos maternos
- $\varepsilon =$ taxa de morte por doença específica
- $\sigma =$ taxa de se tornar infectado
- $v =$ taxa de se tornar imune
- $\lambda(a, t) =$ força de infecção por idade específica
- $\kappa =$ Susceptibilidade ao “boosting” de vacinados para imunes
- $\tau =$ taxa de enfraquecimento da imunidade protetora completa

O modelo de transmissão desenvolvido foi um modelo determinístico estruturado pela idade, não-linear, baseado num grupo de equações diferenciais parciais. Os compartimentos representavam os estados: suscetíveis, latentes, infectantes e imunes. Todos os compartimentos eram dependentes da idade e do tempo, com padrões de “mixing” (composição) e transmissão baseados na estrutura etária. Os compartimentos ou variáveis da parte não vacinada do modelo eram muito semelhantes ao modelo desenvolvido por Garnett e Grenfell, (1992a,b) previamente descrito. A força de infecção, idade e tempo dependente, era uma função do número

de indivíduos infectados na população, grau de infecciosidade e padrões de composição dos cinco grupos etários (0-4, 5-9, 10-14, 15-19, e 20-75) assumidos. A força de infecção específica de cada grupo etário foi estimada a partir do número de casos de varicela nos Estados Unidos fornecido pelo Inquérito Nacional de Entrevista de Saúde de 1980-1988.

Os padrões de “mixing” da população dependentes da idade foram quantificados pela técnica padrão conhecida como Matriz Quem Adquire Infecção de Quem (MQAIQ). A MQAIQ representa os contatos efetivos entre os grupos etários, isto é, a taxa pela qual um infectante de idade a' infectará um suscetível de idade a (Brisson et al., 2000b). Foi usado o coeficiente de transmissão $\beta(a, a')$, que descreve a taxa pela qual indivíduos infectantes encontram suscetíveis e a probabilidade de infecção após esse encontro (Halloran et al., 1994a,b).

A matriz completa utilizada foi a seguinte:

$$\begin{pmatrix} & 0-4 & 5-9 & 10-14 & 15-19 & 20-75 \\ 0-4 & \beta_1 & \beta_1 & \beta_3 & \beta_4 & \beta_5 \\ 5-9 & \beta_1 & \beta_2 & \beta_3 & \beta_4 & \beta_5 \\ 10-14 & \beta_3 & \beta_3 & \beta_3 & \beta_4 & \beta_5 \\ 15-19 & \beta_4 & \beta_4 & \beta_4 & \beta_4 & \beta_5 \\ 20-75 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 & \beta_5 \end{pmatrix}$$

Crianças nasciam com anticorpos maternos protetores e se tornavam suscetíveis a medida que a imunidade diminuía ou nasciam suscetíveis quando suas mães não tinham desenvolvido catapora. Crianças suscetíveis se tornavam infectadas com o vírus selvagem, passavam pelos estágios latente e infectante e se recuperavam com imunidade por toda a vida contra varicela primária. Os bebês nascidos de mães vacinadas suscetíveis nasciam no compartimento dos suscetíveis, enquanto os bebês nascidos de mães completamente protegidas nasciam no compartimento dos anticorpos maternos. Os diferentes efeitos da vacina em nível individual foram modelados com a adição de compartimentos e alteração de parâmetros que descreviam a infecção em uma população não vacinada correspondendo a expectativas em relação a infecção de pessoas vacinadas. A parte inferior da Figura 8 representa os compartimentos de vacinados (Halloran et al., 1994a).

Os resultados provenientes da análise desenvolvida por este modelo sugeriram que um programa de imunização de crianças pré-escolares poderia reduzir consideravelmente o número de casos de varicela, enquanto a mudança na distribuição da idade dos casos não resultaria num aumento da morbidade como um todo, que foi medida pelo número de hospitalizações (Halloran et al., 1994a).

Este modelo indicou que vacinação de crianças de 12 meses reduziria tanto a incidência quanto a hospitalização por varicela nos Estados Unidos. Entretanto, este trabalho investigou um pequeno número de políticas e coberturas vacinais, assumiu parâmetros de eficácia da vacina otimistas, adotou uma estrutura etária que não refletia com precisão a epidemiologia da varicela e não realizou uma análise de sensibilidade na Matriz Quem Adquire Infecção de Quem (MQAIQ) (Coudeville et al., 1999).

Além disso, este modelo focou principalmente na mudança de incidência e morbidade da varicela devido a mudanças na idade de infecção, não explorou os possíveis efeitos da vacinação na epidemiologia do zoster.

Por outro lado, Ferguson et al. (1996) examinaram a possível influência do zoster na dinâmica de transmissão da varicela, mas não investigaram o impacto da vacinação na incidência do zoster.

Schuetz e Hethcote (1999) desenvolveram um modelo dinâmico que simulou a epidemiologia da varicela nos Estados Unidos da América para examinar o impacto de um programa de vacinação de varicela na mudança dos casos para faixas etárias mais idosas e o aumento potencial do número de casos de zoster. O modelo desenhado era semelhante ao desenvolvido por Halloran et al. (1994a,b), porém com a singularidade de incluir estímulo de imunidade pela reexposição à vacinação e possuir sete classes epidemiológicas novas de imunidade alta, imunidade baixa e zoster. O modelo epidemiológico, estruturado pela idade, dividiu a população em 15 classes epidemiológicas distintas (Figura 9).

Figura 9. Diagrama de transferência do modelo varicela-zoster com vacinação

FONTE: (Schuette, Hethcote, 1999)

A classe M contém as crianças que foram imunizadas passivamente, mas a medida que a imunidade diminui essas crianças se tornam suscetíveis. As outras crianças entram diretamente na classe dos indivíduos suscetíveis. Quando ocorre um contato suficiente de um suscetível com uma pessoa com varicela ou zoster e a transmissão ocorre e os suscetíveis entram na classe dos expostos que possuem o VVZ incubado. Na sequência, os expostos entram na classe dos infectantes (I).

Quando o período de infecção termina elas passam para a classe das pessoas recuperadas com alta imunidade. A imunidade celular de uma pessoa recuperada diminui e ela pode passar para a classe dos fracamente imunizados (F). Se uma pessoa

fracamente imunizada é vacinada ou entra em contato com uma pessoa varicela infectante ou com zoster, a imunidade é estimulada e a pessoa retorna a classe dos recuperados (R) com alta imunidade.

Quando suscetíveis são vacinados, uma fração desses se torna imune e dirige-se para a classe dos vacinados (V). A imunidade induzida pela vacinação diminui e eventualmente pessoas movem-se para a classe dos suscetíveis que foram previamente vacinados (S_v). As pessoas na classe (S_v) possuem baixa imunidade e podem ser infectados com o VVZ selvagem. Embora a ocorrência de zoster a partir do vírus da vacina seja muito improvável, pode ocorrer, então uma pequena fração daqueles na classe (S_v) pode adquirir zoster e mover-se para a classe (Z_{vac}). Após a recuperação desse tipo de zoster vacinal, os indivíduos retornam para a classe (V), daqueles com alta imunidade ao vírus da vacina.

Se um suscetível previamente vacinado na classe (S_v) tem um contato adequado com uma pessoa com varicela ou zoster, o suscetível exposto entra na classe (E_v) dos latentes previamente vacinados e depois na classe dos infectantes previamente vacinados (I_v) que tiveram contato com o VVZ selvagem. Indivíduos na classe (I_v) usualmente têm menos lesões, então são menos infectantes que os indivíduos da classe dos infectantes (I). Após a recuperação os infectantes movem-se da classe (I_v) para a dos (R_v), pessoas previamente vacinadas com alta imunidade. Os movimentos dessas pessoas previamente vacinadas entre as classes dos recuperados (R_v), fracamente imunizados (F_v) e VVZ selvagem ($Z_{selvagem}$) são semelhantes aos das classes (R), (F) e (Z), porém a probabilidade de adquirir zoster parece ser menor para aqueles que foram previamente vacinados.

Os resultados da modelagem demonstraram claramente a mudança na distribuição etária dos casos de varicela. Ao longo do tempo, com a continuação do programa de vacinação, os casos passaram a ocorrer em pessoas mais velhas. Porém, embora o número de adultos com varicela tenha aumentado com o programa de vacinação, a maioria teve sintomas leves com pouquíssimas complicações e mortes. Então, a primeira preocupação com complicações e mortes advindas do programa de vacinação não pareceu uma preocupação legítima.

Com relação ao zoster, as simulações mostraram um aumento de aproximadamente 30% dos casos de zoster nos primeiros 30 anos de programa e depois um decréscimo. O aumento no número de casos sugere que o aumento da incidência de zoster poderia ser um problema durante as primeiras décadas de um novo programa de vacinação. Isto significa que a segunda preocupação com aumento do número de casos de zoster durante um programa de vacinação de varicela é uma preocupação legítima. Embora as simulações tenham mostrado um aumento no número de casos nas cinco ou seis décadas de programa de vacinação, a incidência após esse período diminui rapidamente, e teria menos casos de zoster após um século. Então, um benefício a longo prazo do programa de vacinação de varicela de crianças de um ano de idade seria a redução no total de casos de zoster.

Brisson et al. (2000b) usaram modelos matemáticos para simular tanto a transmissão de varicela quanto o impacto da vacinação no zoster em países desenvolvidos, antes e depois da vacinação, usando o Canadá como exemplo. Este modelo adotou o argumento, no qual a exposição ao vírus selvagem da varicela estimula a imunidade contra zoster e previu um aumento na incidência de zoster após a vacinação (Brisson et al., 2000b; Brisson, Edmunds, 2002,2003c).

Foram desenvolvidos dois modelos neste estudo. Modelo 1 (Figura 10a) foi construído para avaliar o impacto da vacinação na transmissão de varicela, enquanto o Modelo 2 (Figura 10b) foi construído para investigar o impacto potencial da vacinação da varicela no zoster.

Figura 10. Diagrama de transferência dos modelos de varicela e zoster

FONTE: (Brisson et al., 2000b)

Ambos os modelos de transmissão eram modelos determinísticos, realistas, estruturados pela idade (REI) baseados em um grupo de equações diferenciais ordinárias. Os modelos possuíam 8 grupos etários (0-1, 2-4, 5-11, 12-18, 19-24, 25-44, 45-64 e 65 anos ou mais). Os grupos mais jovens representavam a estrutura escolar canadense (i.e., infantil, pré-escola, escola primária, escola secundária, escola terciária e universidade) enquanto os grupos etários mais idosos foram estratificados para melhor captar as diferenças na morbidade e incidência da varicela e zoster de acordo com a idade.

Modelo 1 ilustrado na Figura 10a caracteriza a história natural da varicela com e sem vacinação. Os compartimentos mutuamente exclusivos representam os diferentes estágios epidemiológicos da doença e as setas representam o fluxo dos indivíduos entre os compartimentos. Aos 6 meses de vida quando os anticorpos enfraquecem, as crianças entram no compartimento dos suscetíveis (S) e se forem infectados passam pela latência (latente está infectado mas não é infectante) e depois infecção, antes de adquirirem imunidade até o final da vida. Após a vacinação, os indivíduos podem permanecer completamente suscetíveis devido a falha de vacinação primária ou podem passar para um dos dois compartimentos mutuamente exclusivos: 1) compartimento temporariamente protegido (V protegidos) nos quais os indivíduos são imunes para infecção mas podem perder a proteção com o tempo; e 2) compartimento de suscetíveis modificado (V suscetíveis) no qual os indivíduos retêm algum grau de proteção parcial e se forem infectados, provavelmente desenvolverão uma infecção menos grave. Indivíduos vacinados protegidos podem se tornar permanentemente imunes (V imunes) por um contato efetivo com um indivíduo infectante (contato que de outra forma levaria ao desenvolvimento da infecção).

Neste estudo, a força de infecção da varicela é uma função do número de infectados específico de cada faixa etária e do número de contatos efetivos entre os grupos etários. Existe um valor diferente para cada um dos 8 grupos etários (0-1, 2-4, 5-11, 12-18, 19-24, 25-44, 45-64 e 65 anos ou mais). No Modelo 1 a força de infecção do zoster é constante ao longo do tempo, isto é, independente da prevalência do zoster (Brisson et al., 2000,b).

Modelo 2 ilustrado na Figura 10b, adicionou complexidade ao Modelo 1 pela incorporação da história natural do zoster. Após a infecção pela varicela, indivíduos adquirem imunidade permanente contra varicela e imunidade temporária contra zoster (Imune). Uma vez que a imunidade contra zoster acabou, indivíduos se tornam suscetíveis ao zoster (Suscetível a estímulo). A menos que eles morram neste intervalo de tempo, dois eventos podem ocorrer: 1) indivíduos podem ter um episódio de reativação (Zoster) e então se tornam permanentemente imunes (Imunes ao Zoster); ou 2) indivíduos são estimulados por contatos com varicela e retornam ao compartimento imunidade temporária (Imune).

Os padrões de “mixing” influenciam a natureza e o grau da mudança na distribuição etária de infecção pós-vacinação. Em virtude da severidade da varicela mudar com a idade, os autores acharam essencial avaliar o impacto que diferentes MQAIQ podem ter na morbidade. Dessa forma, realizaram análise de sensibilidade para avaliar como mudanças na estrutura da matriz poderiam afetar os resultados. Neste estudo, foram explorados os efeitos de cinco tipos de MQAIQ: matriz base, duas variantes da matriz base (matriz 1 e matriz 2), matriz proporcional e matriz “assortative”.

A estrutura da matriz base foi escolhida para refletir a importância da transmissão da varicela no ambiente escolar. A matriz 1 tem estrutura idêntica à da matriz base. Porém, a taxa de contatos no grupo etário 19-24 é $\frac{2}{3}$ da taxa de contatos da matriz base. A matriz 2 é diferente da matriz base, porque nesta foram adicionadas taxas específicas para o contato entre pais e crianças (0-1, 2-4 e 5-11 com 25-44) e os contatos relacionados ao trabalho (19-24, 25-44 e 45-64). A matriz proporcional assume que cada grupo etário tem uma taxa de contato única e que a taxa de contatos efetivos entre dois grupos etários é dependente do produto das suas respectivas taxas de contato. Esta matriz põe menor ênfase no “mixing” de grupos etários. A matriz “assortative” tem coeficientes únicos para todas as faixas etárias, com exceção para os de 65 ou mais anos de idade.

Os resultados dos modelos sugeriram que a vacinação em massa de crianças de 12 meses, no Canadá, provavelmente reduziria a incidência e morbidade da varicela. Entretanto, o nível global de efetividade do programa de vacinação é altamente dependente do nível de cobertura, tipo de estratégia vacinal, eficácia da vacina e tipo de relação entre varicela e zoster. Pareceu improvável que a vacinação tenha modificado a média de idade da infecção em uma extensão que o benefício líquido (dias de hospitalização devido a varicela) seja inferior ao do estado pré-vacinal (Brisson et al., 2000b).

Embora no curto a médio prazo um aumento na incidência do zoster possa ocorrer após a vacinação de varicela, no longo prazo a redução nos casos de zoster é esperada porque indivíduos vacinados são menos prováveis de desenvolver zoster do que indivíduos que adquiriram infecção natural. Porém, os autores reconhecem que devido à falta de conhecimento sobre os mecanismos que desencadeiam o zoster, a

estrutura do modelo e os parâmetros estimados utilizados, os resultados do modelo 2 são especulativos e servem apenas para apresentar o impacto potencial da vacinação no zoster (Brisson et al., 2000b).

O modelo desenvolvido por Brisson e colaboradores diferiu do desenvolvido pelo grupo de Halloran em alguns aspectos. Aquele utilizou dados de vacina mais atuais e medidas de morbidade mais sensíveis. Além disso, a estrutura etária do modelo refletiu de forma mais acurada os padrões de “mixing” de idade na escola e analisou a sensibilidade dos resultados. E finalmente, foi feita uma tentativa de avaliação do possível efeito da vacinação de varicela na incidência do herpes zoster (Brisson et al., 2000b).

O modelo denominado EVITA (da sigla em inglês, “Economic Varicella Vaccination Tool for Analysis”) foi desenvolvido para analisar os efeitos clínicos, epidemiológicos e econômicos da vacinação de varicela na Alemanha (Hammerschmidt et al., 2003). EVITA é constituído de dois módulos (Figura 11).

Figura 11. Representação diagramática do modelo EVITA

FONTE: (Hammerschmidt et al., 2003)

O primeiro módulo é um modelo de doença infecciosa que descreveu os aspectos epidemiológicos da varicela e foi baseado no modelo desenvolvido por Halloran et al. (1994a,b) Nesse modelo determinístico, estruturado pela idade, a população foi dividida em grupos de suscetíveis, infectantes e imunes. As transições entre os grupos são calculadas por um grupo de equações diferenciais parciais, que modelam a difusão da varicela, ao longo tempo, na população. A difusão da infecção dependeu de taxas de infecção específicas de cada idade combinada ao número de suscetíveis, infectantes e imunes em cada subgrupo. A imunidade de rebanho foi considerada nesse modelo. Para adaptar o modelo dinâmico à Alemanha, dados da difusão da infecção foram coletados a partir de um estudo de soroprevalência alemão (Wutzler et al., 2001).

O segundo módulo descreveu o curso clínico da varicela e suas complicações potenciais, bem como o uso de recursos de saúde e as implicações econômicas. Dados de conduta médica, complicações de varicela, taxas de hospitalização, dias de internação e dias de trabalho perdidos foram retirados de uma pesquisa

epidemiológica alemã (Wagenpfeil et al., 2004; Wutzler et al., 2002) desenhada especificamente para coletar dados para o desenvolvimento desse módulo.

A primeira análise fornecida pelo EVITA indicou que um programa de vacinação infantil contra varicela poderia reduzir significativamente a morbidade e também em alguma extensão a mortalidade por varicela na Alemanha. Esse programa teria o potencial de economizar dinheiro não só da perspectiva da sociedade mas também da perspectiva do pagador de saúde (Banz et al., 2003). A re-análise com o EVITA de dados atualizados concluiu que o programa de vacinação infantil com duas doses de vacina continuava uma intervenção econômica nas perspectivas da sociedade e pagador de saúde (Hammerschmidt et al., 2007).

1.5 A importância da escolha do modelo

O processo de desenvolvimento da modelagem e parametrização exige que o modelador faça escolhas e assuma pressupostos. A escolha do tipo de modelo a ser utilizado bem como dos valores dos parâmetros que alimentaram o modelo introduzem variabilidades nos resultados obtidos com o estudo de avaliação econômica. Dessa forma, é de fundamental importância que todas as fontes de variabilidade sejam explicitadas, quantificadas e discutidas com os tomadores de decisão para que eles possam melhor entender o impacto das escolhas feitas nos resultados apresentados (Brisson, 2006 #37).

No caso particular da varicela a escolha por um modelo dinâmico permitirá o uso de uma taxa de infecção que não seja fixa e, além disso, poderá avaliar o impacto da vacinação contra varicela na história natural do zoster na população não vacinada.

Esses dois aspectos poderão fornecer resultados diferentes nas análises econômicas desenvolvidas por modelos estáticos e dinâmicos.

Quando o modelo consegue captar a redução na circulação do vírus e portanto a redução no risco de infecção na fração da população não imunizada após a vacinação, é mais provável que o programa de vacinação analisado seja considerado custo-efetivo. A imunidade de rebanho parece exercer um impacto significativo na estimativa de custo por ano de vida ganho. Se a imunidade de rebanho for considerada, o programa terá um impacto maior na efetividade e por conseguinte, no custo-efetividade. Por outro lado, quando o modelo inclui o impacto da vacinação no zoster, os resultados sugerem que existe uma chance muito pequena do programa de vacinação se mostrar custo-efetivo (Brisson, Edmunds 2003a,2006).

Sendo assim, as estimativas de custo-efetividade de uma intervenção podem variar de acordo com o tipo de modelo empregado. A escolha do modelo pode ter um efeito profundo na estimativa de atratividade da vacinação contra varicela.

1.6 Comparação entre modelos estáticos e dinâmicos

A comparação entre modelos estáticos e dinâmicos tem sido objeto de algumas publicações (Brisson, Edmunds 2003a,2006; Trotter, Edmunds, 2006). Embora não se possa realizar comparações diretas entre os resultados obtidos com modelos estáticos e dinâmicos, alguns autores discutiram as diferenças nesses resultados para algumas doenças específicas.

No caso da doença meningocócica C, a força de infecção do sorogrupo C depende do número de indivíduos portadores do sorogrupo C na população e dos padrões de “mixing” dos grupos etários específicos. A vacinação confere além da

proteção direta contra a doença, proteção contra estado de portador e dessa forma gera imunidade de rebanho (proteção indireta). Trotter e Edmunds (2006) estimaram o impacto da imunidade de rebanho no custo-efetividade da vacina meningocócica C ao compararem os resultados do modelo dinâmico (incluindo proteção direta e indireta) com os do modelo estático (incluindo somente proteção direta). A inclusão da imunidade de rebanho na avaliação econômica teve um efeito substancial na estimativa de custo-efetividade. O modelo estático não contabilizou a imunidade de rebanho de maneira apropriada, e mesmo se todas as outras variáveis fossem iguais, ele poderia subestimar o custo-efetividade do programa de vacinação da doença meningocócica C (Trotter, Edmunds, 2006).

No caso da varicela, Brisson e Edmunds (2003a,2006) compararam um modelo estático com um modelo dinâmico. Eles demonstraram que em virtude da inclusão da imunidade de rebanho no modelo dinâmico, esse conseguiu prever um maior número casos prevenidos pela vacinação e o aumento na morbidade e mortalidade devido a mudanças da idade de infecção após a vacinação. A imunidade de rebanho também teve um efeito substancial no custo-efetividade do programa de vacinação contra varicela.

2. OBJETIVOS

- Desenvolver modelo dinâmico para realizar análise de custo-efetividade da vacina contra varicela
- Desenvolver modelo estático do tipo árvore de decisão para realizar análise de custo-efetividade da vacina contra varicela
- Comparar os resultados encontrados pelos dois modelos

3. MÉTODOS

3.1 *População de estudo*

No modelo dinâmico foi utilizada a população hipotética do Brasil de 2004, constituída por indivíduos de todas as faixas etárias (0-70 anos de idade) que foi acompanhada por 30 anos. Neste modelo, a população não é uma coorte fechada, então, a cada ano novos indivíduos entraram no modelo por nascimento ou saíram nos casos de morte.

No modelo estático do tipo árvore de decisão, 30 coortes sucessivas de 3,3 milhões de crianças nascidas no Brasil de 2004 a 2033, foram acompanhadas até a idade de 15 anos, no total o modelo avaliou um período de 30 anos.

3.2 *Desenho de estudo*

Avaliação econômica completa do tipo análise de custo-efetividade (ACE), usando modelagem. Todas as análises procuraram seguir protocolos de avaliação econômica existentes (Drummond, Jefferson, 1996; Drummond et al., 1997).

3.2.1 Estratégias comparadas

As análises desenvolvidas pelo modelo dinâmico e estático compararam duas estratégias: 1) introdução da vacinação infantil de rotina aos 12 meses de vida; versus

2) situação existente (vacinação após os surtos em creches e vacinação de imunodeprimidos).

3.2.2 Perspectiva

A análise foi conduzida da perspectiva do sistema de saúde, incluindo todos os custos diretos médicos (consultas ambulatoriais, exames laboratoriais, medicamentos e hospitalizações), e não médicos (transporte) e da perspectiva da sociedade, que é a mais indicada para avaliar programas de vacinação planejados para melhorar a saúde pública, nesta perspectiva além dos custos diretos foram incorporados os custos indiretos de produtividade.

3.2.3 Medidas de desfecho

As medidas de desfecho utilizadas incluíram casos de doença evitados, mortes evitadas, anos de vida salvos pelos indivíduos em virtude da incorporação da nova vacina à rotina do PNI – que deu origem à razão de custo-efetividade incremental (RCEI), expressa da forma custo por caso evitado, custo por morte evitada e custo por ano de vida salvo.

O cálculo da RCEI foi feito utilizando a seguinte equação:

$$RCEI = \frac{C_1 - C_2}{E_1 - E_2}$$

Onde, o C_1 é o custo da estratégia 1, C_2 é o custo da estratégia 2, E_1 é a efetividade da estratégia 1 e E_2 é a efetividade da estratégia 2. Nesse estudo, efetividade é definida como casos evitados, mortes evitadas, e anos de vida salvos. A RCEI representa o custo incremental requerido para se obter 1 unidade adicional de benefício se a estratégia 1 for utilizada no lugar da estratégia 2 (prática usual). Então, a RCEI descreve o custo adicional por caso evitado, custo adicional por morte evitada e custo adicional por ano de vida salvo.

3.2.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal de análise foi de 30 anos para os modelos dinâmico e estático.

3.2.5 Desconto

Desconto é um procedimento matemático para ajustar custos e benefícios de intervenções em saúde que ocorrerão no futuro para o “valor presente”. Os custos e benefícios são reduzidos ou “descontados” para refletir o fato que o dinheiro gasto ou economizado no futuro não tem o mesmo valor daquele gasto ou economizado hoje. Isto ocorre em virtude da preferência temporal. Este conceito afirma que individualmente ou em sociedade, os indivíduos preferem ter dinheiro, recursos ou benefícios hoje e pagar os custos no futuro.

Os cálculos para o desconto são simples. Para cada ano (n) no futuro o valor de custos e benefícios é multiplicado por $(1/(1 + D)^n)$, onde D é a taxa de desconto. Taxas

de desconto altas ou atrasos prolongados produzem um valor presente líquido menor (Severens, Milne, 2004).

Na literatura existe um consenso geral sobre a necessidade de descontar custos, e algum consenso sobre o valor provável ou variação apropriada da taxa de desconto (Edejer et al., 2003). Porém, o desconto de benefícios e se a taxa de desconto de custos e benefícios deve ser mesma ainda é uma questão controversa. Há discussão com relação ao desconto uniforme (taxa de desconto igual para custos e benefícios) e desconto diferencial (taxa de desconto diferente para custos e benefícios) na avaliação econômica de programas de atenção à saúde. Existe também o debate com relação ao uso de taxas de desconto constantes ou que variem ao longo do tempo (Lazaro, 2002; Bos et al., 2005).

Estas discussões metodológicas dizem respeito a todas às avaliações econômicas e, portanto estão além da avaliação da vacinação contra varicela, objeto de estudo do presente trabalho.

Seguindo a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) neste trabalho, os custos futuros foram descontados a uma taxa de 6% e os benefícios futuros a uma taxa de 3% (Edejer et al., 2003).

3.2.6 Análise de sensibilidade

Análise de sensibilidade é um procedimento previsto em todo manual de estudo de custo-efetividade, esta análise procura verificar se valores muito diferentes (de incidência da doença, letalidade, complicações, custos, etc.) das estimativas utilizadas mudam de forma radical as conclusões do estudo. As análises de sensibilidade não permitem garantir que as conclusões são de fato “verdadeiras”, mas

revelam quais os fatores que tiveram maior efeito sobre o modelo e quais premissas tiveram maior impacto nas conclusões.

Como qualquer avaliação econômica contem, inevitavelmente, graus de incerteza nos dados utilizados para a análise, foram efetuadas exaustivas análises de sensibilidade em parâmetros-chave relativos aos custos e benefícios considerados. Foram feitas análises de sensibilidade univariadas e multivariadas. Os intervalos de variação dos dados para efeito da análise de sensibilidade sempre que possível foram retirados da literatura e refletiram uma plausibilidade clínica.

3.3 *Tipos de modelos de decisão*

Foram construídos um modelo dinâmico; do tipo matemático epidemiológico e um modelo estático do tipo árvore de decisão. O modelo matemático foi desenvolvido no compilador Microsoft Visual C ++ 1.50-Copyright 1993 Microsoft Corporation-Nat-Systemes, em sistema operante DOS e o modelo estático foi construído no software TreeAge Pro2007 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA).

3.3.1 Modelo Dinâmico

O modelo dinâmico aqui apresentado foi desenvolvido para um estudo de avaliação de custo-efetividade da vacina contra varicela (Valentim et al., 2008) que faz parte de um projeto solicitado pela Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. O projeto “Estudos de custo-efetividade da incorporação de novas vacinas à rotina do Programa Nacional de Imunizações: rotavírus, varicela,

pneumocócica conjugada, hepatite A e meningocócica C conjugada” financiado pelo Ministério da Saúde e CNPq e tem como coordenadora a Profa. Dra. Hillegonda Maria Dutilh Novaes e pesquisadoras Dra. Ana Marli Christovan Sartori, Joice Valentim e Patrícia Coelho de Soárez.

A partir de dados populacionais de soroprevalência do VVZ de Caieiras, uma pequena cidade do estado de São Paulo (Yu, 1998; Yu et al., 2000,2001), foi desenvolvido um modelo dinâmico de transmissão do VVZ idade-tempo-dependente (Figura 12) para estimar a incidência de varicela no período de 30 anos. Uma vez que não há estudos nacionais sobre a soroprevalência do VVZ em diferentes faixas etárias, a modelagem matemática foi baseada neste estudo conduzido no início da década de 1990 (Costa, 1995; Yu, 1998, Yu et al., 2000,2001), muito embora sejam esperadas diferenças na soroprevalência de anticorpos contra o VVZ por idade nas diferentes regiões do país. O município de Caieiras, situado na região norte da grande São Paulo, com população de aproximadamente 40 000 habitantes em 1991 e 81 126 em 2003, foi considerado representativo das condições sociais que condicionam a epidemiologia da varicela da maioria da população brasileira, pelas suas características demográficas e sócio-econômicas.

O modelo incorporou uma força de infecção variável (i.e., para cada coorte vacinada, a taxa pela qual os indivíduos se tornam infectados diminui), permitindo a inclusão dos efeitos de imunidade de rebanho, tais como a mudança na idade média de infecção e proteção de pessoas não vacinadas.

Para descrever a dinâmica de transmissão da varicela nesta população, inicialmente se desenvolveu um modelo que representasse a situação atual sem vacinação. Neste modelo adotado assumiu-se que a população total era dividida em

três compartimentos: Suscetíveis (S), Infectados (I) e Recuperados (R). Todos os compartimentos são idade (a) e tempo (t) dependentes. O fluxo entre os compartimentos propostos é representado pelas taxas de transição fornecidas pela literatura (Figura 12).

Figura 12. Representação gráfica do modelo dinâmico sem vacinação

Em seguida, para representar a situação após a implementação do programa nacional de vacinação, foi adicionado ao modelo o compartimento dos Vacinados (V). A Figura 13 representa o novo fluxo dos eventos entre os vários compartimentos.

Figura 13. Ilustração esquemática do modelo compartimental SIRV

Modelo SIRV

O modelo construído assume a população total dividida em quatro compartimentos; Suscetíveis, Infectados/Infectantes, Recuperados da infecção natural e Vacinados (Modelo SIRV).

Assim, neste modelo $s(a,t)$, $i(a,t)$, $r(a,t)$ e $v(a,t)$ são as proporções de indivíduos Suscetíveis, Infectados/Infectantes, Recuperados da infecção natural e Vacinados com idade a no tempo t .

A dinâmica do modelo SIRV pode ser descrita pelo sistema de equações diferenciais:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial s(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial s(a,t)}{\partial t} &= -[\lambda(a,t) + \omega(a,t)]s(a,t) \\
 \frac{\partial i(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial i(a,t)}{\partial t} &= \lambda(a,t)s(a,t) - \gamma i(a,t) \\
 \frac{\partial r(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial r(a,t)}{\partial t} &= \gamma i(a,t) \\
 \frac{\partial v(a,t)}{\partial a} + \frac{\partial v(a,t)}{\partial t} &= \omega(a,t)s(a,t)
 \end{aligned} \tag{1}$$

onde γ é a taxa de recuperação, ω é a taxa de vacinação e λ é a força de infecção, definida como a taxa *per capita* pela qual indivíduos suscetíveis adquirem infecção, expressa pela seguinte equação:

$$\lambda(a,t) = \int_0^{\infty} da' \beta(a,a') i(a',t) \tag{2}$$

onde $\beta(a,a')$ é a chamada função da taxa de contatos. Ela é definida de tal forma que $\beta(a,a')$ é o número de possíveis contatos infectantes que uma pessoa com idade entre

a e $a+da$ faz com todas as pessoas com idade entre a' e $a'+da'$ por unidade de tempo.

Dessa forma, $\beta(a,a')$ descreve o padrão de contatos entre os membros da população.

As condições limítrofes para o sistema acima são que, na idade $a = 0$, para $t \geq 0$, tem-se $s(0,t) = 1$ e $i(0,t) = 0$. No tempo $t = 0$, para $a \geq 0$, $s(a,0)$ e $i(a,0)$ são funções da idade. Nos cálculos, o limite superior para a idade foi dada como $L = 69$ anos.

Foi assumida uma taxa de vacinação constante, $\omega(a,t) = \omega$, relacionada a uma dada proporção p da população coberta pelo programa de vacinação de rotina, realizada entre idade a_0 e a_1 , estimada como (Amaku et al., 2003)

$$\omega = \frac{\ln(1-p)}{a_0 - a_1} \quad (3)$$

onde $a_0 = 1$ ano e $a_1 = 2$ anos de idade.

Estimação dos parâmetros

Os dados utilizados foram de estudos de soroprevalência conduzidos no Brasil (De Azevedo Neto et al., 1994; Costa, 1995; Yu, 1998; Yu et al., 2000,2001). Considerando $S^+(a)da$ a proporção de indivíduos soropositivos para varicela – cujos testes sorológicos foram positivos, indicando que eles já haviam sido infectados – com idades entre a e $a+da$. A estimativa da função $S^+(a)$ resultou do ajuste dos dados sorológicos para

$$S^+(a) = 1 - \exp\left\{\frac{k_1}{k_2}[(k_2 a + 1)e^{-k_2 a} - 1]\right\} \quad (4)$$

onde k_1 e k_2 são os parâmetros de ajuste, estimados pela técnica de probabilidade máxima para as duas comunidades.

A força de infecção na ausência de vacinação, $\lambda_0(a)$, foi estimada a partir dos dados de soroprevalência através do chamado processo catalítico (Griffiths, 1974) de acordo com

$$\lambda_0(a) = \frac{1}{1 - S^+(a)} \frac{dS^+(a)}{da} \quad (5)$$

A partir das equações (4) e (5) foi obtido

$$\lambda_0(a) = k_1 a e^{-k_2 a} \quad \dots\dots\dots (6)$$

A função de contatos $\beta(a, a')$ foi adotada como (Amaku et al., 2003)

$$\beta(a, a') = b_1(a + a') e^{-b_2(a+a')} e^{-(a'-a)^2 / [b_3 + b_4(a+a')]} e^{\mu a} \quad (7)$$

onde μ é a taxa de mortalidade, e b_1 , b_2 , b_3 e b_4 são os parâmetros a serem ajustados.

Os valores dos parâmetros da função de contatos $\beta(a, a')$ foram estimados de forma que a força de infecção resultante $\lambda(a)$, na ausência de vacinação, concordasse com $\lambda_0(a)$ dada pela equação (6). Uma descrição mais detalhada da solução numérica pode ser encontrada em outro lugar (Amaku et al., 2003).

A taxa de mortalidade μ foi calculada como o inverso da expectativa de vida ao nascer (69 anos em 2004). O cálculo é baseado em uma estimativa para modelos que seguem um decaimento exponencial com taxa constante, em que a taxa de variação é estimada como sendo o inverso do período de duração. Assim, com base

nessa aproximação, a taxa de mortalidade é estimada como o inverso da expectativa de vida (69 anos), ou seja, $1/69 = 0,014 \text{ ano}^{-1}$. Em uma analogia com fenômenos periódicos, seria 1 ciclo de vida em 69 anos (daí o $1/69$).

De forma semelhante, a taxa de recuperação γ foi estimada como o inverso do período infeccioso (5 dias = $5/365$ ano), ou seja, $1 / (5 \text{ dias}) = 1 / (5/365 \text{ ano}) = 365/5 = 73 \text{ ano}^{-1}$.

Estimativa de incidência

Baseada no modelo SIRV, a proporção de indivíduos recuperados na idade a e tempo t , $r(a,t)$, foi calculada como

$$r(a,t) = \begin{cases} r(a-t,0) + \gamma \int_0^t dt' i(a-t+t',t'), & a > t \\ r(0,t-a) + \gamma \int_0^a da' i(a',a'-a+t), & a < t \end{cases} \quad (8)$$

O método usado para deduzir a equação (8) e a solução para $i(a,t)$ foram publicados em outro lugar (Amaku et al., 2003)

A proporção de novas infecções, $\Psi(a, t)$, foi então estimada pela

$$\Psi(a,t) = r(a,t) - r(a - \Delta t, t - \Delta t) \quad (9)$$

onde Δt é um intervalo de tempo. Para este propósito foi assumido $\Delta t = \Delta a = 1$ ano.

Na equação (9), foi assumido que o incremento na proporção de indivíduos

recuperados, $r(a,t)$, durante um intervalo de tempo Δt é diretamente relacionado a proporção de novas infecções.

No estado estacionário anterior à vacinação, a proporção de indivíduos recuperados, $r(a)$, é muito próxima da soroprevalência na idade a , $S^+(a)$. Sendo assim, para estimar a proporção de infecções novas antes da vacinação num determinado intervalo de idade, entre idades a_i e a_f , $\Psi(a_i \mapsto a_f)$, foi aplicada a seguinte equação:

$$\Psi(a_i \mapsto a_f) = S^+(a_f) - S^+(a_i) \quad (10)$$

O modelo dinâmico forneceu para cada um dos 30 anos de análise o número de infectados em cada faixa etária.

O número de infectados foi ligado a um modelo de análise de decisão desenvolvido no Excel para estimar o uso de recursos e custos associados à varicela em sete faixas etárias (<1 ano, 1-4, 5-9, 10-14, 15-44, 45-64, >65 anos). Foram coletados dados da literatura, dos Sistemas de Informação em Saúde do Brasil e dados primários para estimar o número de consultas ambulatoriais, hospitalizações, taxa de letalidade e frequência de incapacidades prolongadas, após encefalite por varicela. O efeito potencial da vacinação sobre a epidemiologia do herpes-zoster não foi contabilizada nesta análise.

3.3.2 Modelo Estático (árvore de decisão)

A Figura 14 apresenta descrição simplificada do modelo de árvore de decisão. Considerou-se que a coorte hipotética pode seguir duas estratégias:

1. “Vacinar (vacinação universal na infância – aos 12 meses)”
2. “Não Vacinar”

Na estratégia “Vacinar”, a população é separada em dois grupos; “Vacinados” e “Não vacinados”. Os vacinados podem ser respondedores à vacina e não desenvolver a doença, ou podem ser não respondedores. No grupo “Não respondedores” as crianças teriam a chance de não desenvolver a doença, ou desenvolver varicela. Os doentes poderiam não buscar atendimento em serviços de saúde e serem tratadas no seu domicílio, ou buscar atendimento em serviços de saúde e serem tratadas em pronto-socorros ou serviços ambulatoriais. Os casos de varicela com atendimento poderiam ou não evoluir para tratamento hospitalar. O grupo “Não hospitalização” evoluiria para recuperação plena. O grupo “Hospitalização” poderia evoluir para recuperação plena, incapacidade prolongada (com sequelas permanentes) ou morte. A mesma lógica se desenvolve no grupo dos “Não Vacinados”.

Na estratégia “Não Vacinar”, as crianças poderiam continuar suscetíveis e não desenvolver a doença (“Sem doença”), ou poderiam se infectar pelo VVZ e desenvolver a doença. No grupo “Com doença” a evolução é a mesma descrita para o grupo “Não respondedores”.

Este é o fluxo dos eventos que ocorre no primeiro ano de acompanhamento de cada coorte. No segundo ano de acompanhamento, os indivíduos sem doença do grupo “Não respondedores” e do grupo “Não vacinados” têm uma nova chance de desenvolver a doença, baseada na soropositividade de cada faixa etária. No terceiro

ano de acompanhamento, os indivíduos sem doença do grupo “Não respondedores” e do grupo “Não vacinados” têm uma nova chance de desenvolver a doença e assim sucessivamente. Os indivíduos da primeira coorte são acompanhados por 15 anos, porque é o período em que a maioria dos casos (cerca de 90%) ocorre na população. A literatura internacional reconhece que na vida adulta quase todos os indivíduos já tiveram varicela e a maioria das infecções ocorreu antes dos 15 anos de idade (Gershon et al., 1999), podendo ocorrer variação na idade média de infecção em virtude do uso e disponibilidade de creches e estabelecimentos de pré-escola (Yawn et.al, 1997).

Na estratégia “Não Vacinar”, a semelhança do que ocorreu no modelo dinâmico, são considerados todos os custos envolvidos na situação existente (vacinação após os surtos em creches e vacinação de imunodeprimidos).

A Figura 15 descreve o fluxo das coortes. Para cada coorte foi construída uma árvore de decisão. Em paralelo, 30 coortes são acompanhadas simultaneamente, as 16 primeiras coortes são acompanhadas por 15 anos, a décima-sétima coorte é acompanhada por 14 anos, a décima-oitava por 13 anos, até chegar a trigésima coorte, que é acompanhada por um ano. Totalizando um período de análise de 30 anos.

Figura 14. Árvore de decisão simplificada

Nº coorte / Ano	Anos de seguimento																
	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
1 / 2004	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		
2 / 2005		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
3 / 2006			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
4 / 2007				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
5 / 2008					1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
6 / 2009						1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
7 / 2010							1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
8 / 2011								1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
9 / 2012									1	2	3	4	5	6	7	8	9
10 / 2013										1	2	3	4	5	6	7	8
11 / 2014											1	2	3	4	5	6	7
12 / 2015												1	2	3	4	5	6
13 / 2016													1	2	3	4	5
14 / 2017														1	2	3	4
15 / 2018															1	2	3
16 / 2019																1	2
17 / 2020																	1
18 / 2021																	
19 / 2022																	
20 / 2023																	
21 / 2024																	
22 / 2025																	
23 / 2026																	
24 / 2027																	
25 / 2028																	
26 / 2029																	
27 / 2030																	
28 / 2031																	
29 / 2032																	
30 / 2033																	

Figura 15. Fluxo das árvores de decisão

3.4 Fontes de dados

Neste estudo as análises foram baseadas, fundamentalmente, em dados secundários. Foram desenvolvidas revisões sistemáticas sobre a epidemiologia da varicela e sobre estudos de custo-efetividade da respectiva vacina, obedecendo aos critérios hoje existentes tanto para a busca das informações e publicações nas bases de dados pertinentes, quanto para a seleção dos artigos que se constituíram como referências para a construção dos modelos de análise de decisão (Atkins et al., 2004).

3.4.1 Estimativas epidemiológicas

Para identificar estudos sobre varicela e zoster realizados no Brasil, foi feita revisão da literatura, com busca nas bases de dados PubMed e Lilacs, usando como palavras chave “varicela zoster” e “Brasil”.

Foram também consultados os sistemas de informação em saúde: Sistema de Informação de Morbidade Hospitalar do SUS (SIH/SUS) e de Mortalidade (SIM/DATASUS) e dados das Vigilâncias Epidemiológicas estaduais (RN, RS e SP). Consulta a especialistas na área também serviu de referência para a localização de dados não publicados sobre a infecção por VVZ no Brasil.

Como, em nosso meio, não há dados sobre a proporção de atendimentos por varicela realizadas nos serviços de saúde (unidades básicas de saúde - UBS, ambulatorios e pronto socorros - PSs), foi assumido que a proporção de casos de varicela atendidos em serviços de saúde é, no máximo, igual à de países

desenvolvidos em que 30% dos indivíduos com infecção primária por VVZ seriam atendidos em serviços de saúde (cenário base).

Não há dados sobre a frequência de sequelas neurológicas após encefalite pelo VVZ no Brasil. De acordo com a literatura, a frequência esperada de encefalite é de 0,1 a 0,2% dos casos de varicela, sendo que 15% dos pacientes com encefalite que sobrevive, têm sequela neurológica permanente. (Whitley, 2005 #58) Uma análise econômica da introdução da vacina contra varicela nos EUA (Lieu, 1994 #8) baseou sua estimativa do número de sequelas nesses dados, tendo sido considerado que 0,03% ($0,2\% * 15\%$) de todos os casos de varicela desenvolveriam sequela neurológica permanente.

Assumindo que todos os casos de encefalite por varicela são hospitalizados e estimando que 15% dos pacientes hospitalizados com encefalite têm sequelas neurológicas e considerando a média anual de 29 hospitalizações por encefalite de 2001 a 2003, a estimativa é que 4,35 pacientes desenvolveram sequelas neurológicas permanentes decorrentes de encefalite por varicela a cada ano. A proporção foi então calculada para o ano 0 da seguinte maneira:

$$\frac{\text{Número de pacientes com sequelas por ano}}{\text{Número total de casos de varicela por ano}} = \frac{4,35}{2\,915\,294} = 0,00015\%$$

Foi assumido que essa proporção se mantém fixa no período após a introdução da vacina.

3.4.2 Estimativas da vacinação

As estimativas a respeito da eficácia da vacina foram coletadas na literatura médica, a partir de ensaios clínicos controlados randomizados rigorosamente desenhados (Hambleton, Gershon, 2005a; Seward et al., 2008).

3.4.3 Estimativas de custos

Com relação aos custos, foram considerados, fundamentalmente, os custos diretos associados à incorporação da nova vacina ao Programa Nacional de Imunização (PNI) e de gastos com a atenção à saúde para a doença em análise, foi feita também uma incorporação à análise de estimativas preliminares de custos indiretos para os indivíduos, como por exemplo, perdas de produtividade ocasionadas pela varicela.

Custos diretos da vacinação (custo da vacina propriamente dita, infraestrutura necessária para administração e armazenamento, perdas, custos dependentes das características da vacina e do esquema vacinal adotado, complicações da vacina, etc.) foram estimados com base em informações fornecidas pelo PNI e a partir de dados de literatura.

Custos diretos relacionados ao diagnóstico e tratamento dos casos da doença foram estimados a partir das informações de faturamento disponíveis no DATASUS (SIH/SUS e SIA/SUS), para internações, procedimentos e consultas. Considera-se que a remuneração da tabela SUS não representa, para muitos procedimentos, o custo real desses eventos, mas esses são os valores disponíveis, e que têm sido utilizados em estudos de avaliação econômica no país (Caetano et al., 2006).

Face à ausência de informação sobre o perfil do consumo nos atendimentos em serviços de saúde (UBS, ambulatórios e PS), e da utilização de testes laboratoriais e de medicamentos para pacientes não hospitalizados, necessários para o dimensionamento dos custos da doença, foram desenvolvidos estudos com coleta de dados nos prontuários de três serviços de saúde de São Paulo: um serviço de atenção primária (Centro de Saúde Escola Prof. Samuel B. Pessoa, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), um hospital secundário (Hospital Universitário da USP) e um hospital terciário (Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP).

As instituições acima foram escolhidas por serem representativas dos três níveis de atenção à saúde. São serviços vinculados à instituição de ensino, não foram consideradas como representativas desse tipo de serviço em uma perspectiva nacional quanto ao volume e tipo de demanda, porém considerou-se que as condutas adotadas nos casos de varicela e zoster atendidos representam o tratamento adotado pelos profissionais no país.

Quando há necessidade de obtenção de informações que possam orientar decisões em um período curto e na presença de condições restritas para a coleta de dados com metodologia estatística tradicional, têm sido propostas metodologias para a obtenção de dados orientados por perguntas específicas, que mesmo sem representatividade do universo em análise possam se constituir em estimativas melhores do que dados de literatura ou referentes a outros contextos.

Uma das metodologias recomendadas na literatura é a denominada de “Rapid Assessment”. Esta metodologia fornece aos profissionais de saúde e pesquisadores, diretrizes ou “guidelines” de como se conduzir num período curto (seis a oito

semanas) levantamento rápido de dados, para se conhecer numa determinada população o comportamento de busca por serviços de saúde e como as doenças são diagnosticadas e tratadas neste meio (Afonja, 1992).

“Rapid Assessment” tem sido considerada uma ferramenta popular em pesquisas orientadas para ação que requerem avaliações rápidas do efeito de programas, ou intervenções recentemente implementadas e desde que os dados sejam utilizados e interpretados com o devido cuidado, têm se mostrado muito úteis.

Para a realização dos estudos nos serviços selecionados um projeto de pesquisa foi submetido às comissões de ética em pesquisa dos três serviços e a coleta de dados só foi iniciada após a aprovação do projeto pelos respectivos comitês de ética e pesquisa das instituições.

Para o custo de tratamento de sequelas, foi considerado o cálculo fornecido pela Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD) para o custo do tratamento da criança com encefalopatia (CID G80.0 - Paralisia Cerebral) (Tabela 7). O custo anual R\$8 052,96, em 2006, foi deflacionado para 2004, pelo IPCA-Saúde, resultando em custo anual de R\$7 127,78.

Tabela 7 - Custo do tratamento de encefalopatia por paciente (CID G80.0), Brasil, 2006

<i>Itens</i>	<i>Número</i>	<i>Custo semanal (R\$)</i>	<i>Número</i>	<i>Custo mensal (R\$)</i>	<i>Número</i>	<i>Custo anual (R\$)</i>
Goteiras (1 par)						331,44
Consultas			1	105,96	12	1 275,76
Fisioterapia	1	33,75	4	135,00	48	1 620,00
Terapia ocupacional	1	41,87	4	167,48	48	2 009,76
Fonoaudiologia	1	33,79	4	135,16	48	1 621,92
Psicologia	1	24,96	4	99,84	48	1 198,08
Total						8 052,96

FONTE: Associação de Assistência à Criança Deficiente (AACD)

Para o cálculo dos custos indiretos foi adotado o Método de Capital Humano. Os custos indiretos nesta análise referem-se ao tempo de trabalho perdido pelos cuidadores e pelos próprios indivíduos em virtude de casos de varicela com recuperação total e também para a perda de produtividade do próprio paciente resultante de sequela neurológica. Os custos indiretos foram incluídos nos tratamentos ambulatorial e hospitalar quando a análise foi feita da perspectiva da sociedade.

Os dados usados para o Brasil foram extraídos dos microdados da PNAD 2003. Considerou-se para renda média a variável renda mensal de todos os trabalhos (V4719) ponderada pela proporção de economicamente ativos (PEA) (V4713), ambas as variáveis abertas por gênero e idade. A renda média da PEA foi convertida em renda diária, dividindo-se a renda média por 22 (dias úteis) e trabalhando-se com o total por faixa etária para idade acima de 15 anos. Para idade inferior a 15 anos, a renda usada foi a das mães, no caso a das mulheres entre 15 e 44 anos e sua respectiva participação no mercado de trabalho. Indivíduos acima de 65 anos foram tidos como aposentados e fora do mercado de trabalho. As Tabelas 8, 9 e 10 mostram os dados referidos. O deflacionamento da renda foi feito pelo INPC do IBGE.

Tabela 8 - População economicamente ativa. Brasil, 2003

<i>Faixa etária</i>	<i>Homens (%)</i>	<i>Mulheres (%)</i>	<i>Total (%)</i>
< 1 ano	0	0	0
1-4 anos	0	0	0
5-9 anos	0	0	0
10-14 anos	0	0	0
15-44 anos	88,9	70,5	79,5
45-64 anos	84,8	56,2	69,6
≥ 65 anos	39,7	15,9	26,2
TOTAL	61,8	46,5	53,9

FONTE: PNAD 2003. Tabulação própria

Tabela 9 - Renda Mensal de todos os trabalhos. Brasil, reais de 2004

<i>Faixa etária</i>	<i>Homens</i>	<i>Mulheres</i>	<i>Total</i>
< 1 ano	0	0	0
1-4 anos	0	0	0
5-9 anos	0	0	0
10-14 anos	0	0	0
15-44 anos	696,35	488,32	608,97
45-64 anos	1 099,44	552,43	868,72
≥ 65 anos	678,12	215,14	518,15
TOTAL	773,19	488,35	654,77

FONTE: PNAD 2003. Tabulação própria. Deflator: INPC, média harmônica de setembro e outubro de 2003 corrigida para dezembro de 2004

Tabela 10 - Renda diária¹ Brasil, 2004

<i>Faixa etária</i>	<i>Renda total/dia (Reais de 2004)</i>
< 1 ano	15,65
1-4 anos	15,65
5-9 anos	15,65
10-14 anos	15,65
15-44 anos	22,01
45-64 anos	27,48
≥ 65 anos	0,00

FONTE: Elaboração própria

¹ Para as faixas etárias menores de 15 anos foi utilizada a renda das mulheres (mães). Para as faixas etárias entre 15 a 64 anos, foi utilizada a renda total (homens e mulheres).

Os custos indiretos foram calculados separadamente para cada tipo de tratamento. Os dias de ausência do trabalho foram estimados a partir do período de duração característico da doença, levantamento de bases de dados da Autorização de Internação Hospitalar (AIH), coleta primária e comparação com a literatura nacional (Marcitelli, Bricks, 2006) e internacional (Brisson, Edmunds, 2003c; Thiry et al., 2003).

Para os casos de sequelas permanentes, o custo indireto estimado por caso considerou os anos potenciais de trabalho perdidos pelo pacientes com sequelas, no

horizonte temporal de 30 anos. Assumiu-se início do período produtivo aos 18 anos, terminando ao se completar 65 anos. Trabalhou-se com as faixas etárias do modelo, de forma que para as quatro primeiras, a idade inicial é 18 anos, enquanto para as duas faixas seguintes o cálculo foi feito com base na idade média do grupo. A renda adotada foi obtida na PNAD (2004), sendo o valor mensal de R\$474 multiplicado por 12 para se chegar à renda anual de R\$5 688 e trabalhou-se com a expectativa média de vida da população brasileira. Para o cálculo de custo de produtividade de sequela permanente não foi considerada a perda de produtividade do cuidador, uma vez que não havia dados. A Tabela 11 apresenta os valores dos custos referidos, sem desconto.

Tabela 11 - Custo de produtividade para caso de sequela permanente por encefalite por varicela, Brasil, 2004

<i>Faixa etária</i>	<i>Custo de produtividade¹ (Reais de 2004)</i>
< 1 ano	267 336
1-4 anos	267 336
5-9 anos	267 336
10-14 anos	267 336
15-44 anos	199 080
45-64 anos	56 880
≥ 65 anos	0

FONTE: PNAD, 2004. Elaboração própria

¹ Sem desconto.

3.4.4 Dados utilizados no modelo dinâmico

As Tabelas 12, 13, 14 e 15 apresentam as estimativas dos desfechos em saúde, de vacinação, de custos e custos de tratamento, respectivamente.

Tabela 12 - Estimativas dos desfechos de saúde do modelo dinâmico

<i>Desfechos de saúde</i>	<i>Todas as idades</i>	<i>< 1</i>	<i>1-4</i>	<i>5-9</i>	<i>10 -14</i>	<i>15-44</i>	<i>45-64</i>	<i>> 65</i>	<i>Fonte</i>
Casos com consulta médica (%)	30								(Brisson, Edmunds, 2002;2003c; Valentim et al., 2008)
Número de consultas por episódio		1,24	1,13	1,03	1,11	1,19	1,16	1,2	(Valentim et al., 2008)
Hospitalizações (%)	0,15	0,2978	0,1289	0,1470	0,2690	0,2463	1,0808	3,3634	(SIH/DATASUS, 2003)
Média de dias de internação por caso		4,78	4,84	4,84	4,60	5,99	7,37	6,99	(SIH/DATASUS, 2006)
Taxa de letalidade (%)	0,004	0,0106	0,0027	0,0018	0,0031	0,0249	0,2583	1,1685	(SIM/DATASUS, 2006)
Taxa de incapacidade prolongada (%)	0,00015								(SIH/DATASUS, 2003; Whitley et al., 2005)

Tabela 13 - Estimativas da vacinação do modelo dinâmico

<i>Parâmetros</i>	<i>Caso-base</i>	<i>Intervalo (análise de sensibilidade)</i>	<i>Fonte</i>
Eficácia da vacina (%)	85		(Hambleton, 2005a; Seward et al., 2008)
Cobertura vacinal (%)	80	75 – 85	(Valentim et al., 2008)
Número de doses	1	2	(Marin et al., 2007)
Taxa de desperdício (%)	10	7,5 – 12,5	(Podewils et al., 2005)

Tabela 14 - Estimativas de custo do modelo dinâmico

<i>Custo (Reais de 2004)</i>	<i>R\$</i>		<i>Fonte</i>
Custos de vacinação			
Custos da vacina (/dose)	43,19		(PNI)
Custos de administração (/dose)	2,65		(Podewils et al., 2005)
Desperdício (10%)	4,32		(PNI)
Custos diretos			
Consulta médica	7,00		(SIA/DATASUS, 2006)
Radiografia de tórax (8% das crianças e 10% dos adultos)	6,77		(SIA/DATASUS, 2006; Valentim et al., 2008)
Hemograma (2% das crianças e 4% dos adultos)	4,11		(SIA/DATASUS, 2006; Valentim et al., 2008)
Medicações			
Crianças	5,00		(Valentim et al., 2008) (ABCFarma)
Adultos	11,45		(Valentim et al., 2008) (ABCFarma)
Taxas hospitalares (por idade)			(SIH/DATASUS, 2003)
< 1	341,08		
1-4	358,63		
5-9	360,91		
10-14	348,48		
15-44	329,71		
45-64	416,93		
> 65	571,15		
Incapacidade prolongada (/ano)	7 127,78		(AACD)
Custos indiretos			
Média de dias de trabalho perdidos por caso (dias)	Ambulatorial	Hospitalar	(Valentim et al., 2008)
< 1	0,27	4,78	
1-4	0,27	4,84	
5-9	0,27	4,84	
10-14	0,27	4,60	
15-44	5	11,98	
45-64	5	14,74	
> 65	-	-	
Custo médio de um dia de trabalho perdido (por idade)			(IBGE, 2003)
< 1	15,65		
1-4	15,65		
5-9	15,65		
10-14	15,65		
15-44	22,01		
45-64	27,48		
> 65	-		
Salário médio anual	5 688,00		(IBGE, 2003)

PNI: Programa Nacional de Imunização; AACD: Associação de Assistência à Criança Deficiente; ABCFarma: Lista de preços de medicamentos.

Tabela 15 – Estimativas de custo por caso de varicela, por idade, tipo de tratamento e perspectiva da análise

<i>Idade</i>	<i>Sociedade¹</i>		<i>Perspectiva</i>	
	<i>Sistema de Saúde</i>			
	<i>Serviços de saúde Ambulatoriais</i>	<i>Hospital²</i>	<i>Serviços de saúde Ambulatoriais</i>	<i>Hospital²</i>
	<i>(Reais de 2004)</i>	<i>(Reais de 2004)</i>	<i>(Reais de 2004)</i>	<i>(Reais de 2004)</i>
< 1 ano	23,34	454,52	12,51	353,59
1-4 anos	22,14	472,00	11,67	370,30
5-9 anos	21,04	473,18	10,91	371,82
10-14 anos	28,37	455,23	13,83	362,31
15-44 anos	135,34	735,08	14,65	344,36
45-64 anos	162,39	990,82	14,43	431,36
≥ 65 anos	25,42	602,97	14,73	585,88

¹ Perspectiva da sociedade inclui custos de transporte, custos de pagamentos diretos de medicamentos e custos de produtividade.

² Custos de tratamento hospitalar incluem os custos do tratamento ambulatorial mais as taxas hospitalares.

3.4.5 Dados utilizados no modelo estático (árvore de decisão)

No Brasil, a varicela não é uma doença de notificação compulsória, embora os surtos devam ser notificados às secretarias municipais e estaduais de saúde. Estudos nacionais com base populacional de incidência da doença, ou de utilização de serviços ambulatoriais e hospitalares não existem. Encontram-se disponíveis somente alguns estudos de soroprevalência da varicela (Reis et al., 2003; Clemens et al., 1999).

Um estudo nacional realizado em 1997 avaliou a prevalência da infecção pelo vírus Varicella Zoster em 975 amostras de soro de adultos jovens de 20-29 anos, doadores de sangue de cinco capitais brasileiras (Fortaleza, Salvador, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre). A soroprevalência global de anticorpos antivariçela zoster foi de 94% e a soroprevalência nas regiões de clima tropical (Fortaleza e Salvador,

89%) foi significativamente menor que nas regiões de clima temperado (97%) (Reis et al., 2003).

A epidemiologia da varicela apresenta semelhanças nas regiões temperadas (Gershon et al., 1999), porém para países tropicais, como em algumas regiões do Brasil, recomenda-se a coleta de dados locais para avaliação de estratégias de vacinação (Thiry et al., 2003). Por essa razão, não se recomenda utilizar no modelo dados de incidência de varicela de outros países, ainda que as diferenças de incidência não sejam decorrentes fundamentalmente de diferenças climáticas e mais das condições de aglomeração (urbanização e escolarização) da população. Neste modelo, a incidência de varicela foi estimada a partir de um estudo descritivo da situação epidemiológica da varicela, com base na notificação de surtos e casos isolados do sistema de vigilância epidemiológica na Direção Regional de Saúde de Piracicaba – DIR XV, Estado de São Paulo, realizado nos anos de 2000 a 2005 (Martins et al., 2006).

A DIR XV de Piracicaba é composta de 26 municípios com uma população de aproximadamente 1 400 000 habitantes, segundo censo do IBGE de 2000. Neste mesmo ano a população total do Brasil foi estimada em 169 799 170 habitantes, então o estudo cobriu aproximadamente 0,8% da população brasileira. Estudos internacionais de epidemiologia de varicela apresentaram amostras semelhantes (Brisson, Edmunds, 2003b; Brisson et al., 2001). Um estudo epidemiológico realizado na Inglaterra e País de Gales cobriu 1% da população desses países.

Optou-se pela utilização dos coeficientes de incidência por faixa etária da DIR XV Piracicaba de 2005 apresentados na Tabela 16.

Tabela 16 – Distribuição do número de casos e coeficiente de incidência /100 000 segundo faixa etária, DIR XV Piracicaba, 2005

<i>Faixa etária</i>	<i>Casos</i>	<i>Coeficiente de incidência</i>
< 1 ano	119	552,8
1-4 anos	2 024	2 190,1
5-9 anos	633	539
10-14 anos	130	102,1
≥ 15 anos	70	6,8

O coeficiente de incidência calculado com base no ano de 2005 representou uma boa estratégia. O ano de 2005 não foi um ano epidêmico como o de 2003 e aguardou-se dois anos para a estabilização da notificação dos casos que sempre se eleva após um período de epidemia. Além disso, acredita-se que no quinto ano de estudo as ações propostas nesses municípios para estabelecer uma vigilância epidemiológica adequada tenham atingido o seu objetivo. Com certeza a captação dos casos pelo sistema de vigilância em 2005 foi superior ao do ano de 2000 quando o projeto foi iniciado.

Porém, esses coeficientes de incidência por faixa etária se mostraram muito inferiores aos coeficientes de incidência internacionais (Boelle, Hanslik, 2002; Brisson, Edmunds, 2003b; Brisson et al., 2001). Se adotássemos esses coeficientes assumindo que a notificação conseguiu captar 100% dos casos, a incidência de varicela no Brasil seria muito inferior a dos demais países, o que é pouco provável. Resolvemos realizar análises de sensibilidade com base no percentual de casos captados pela notificação em Piracicaba. Inicialmente, fizemos o exercício de calcular o coeficiente de incidência assumindo que a notificação tivesse captado somente 10% do total de casos e comparamos com os dados de literatura disponíveis. Os valores se mostraram muitos altos. Então, calculamos novamente o coeficiente de incidência assumindo que a notificação tivesse captado 20% do total de casos. Com

esse pressuposto, os coeficientes de incidência calculados pareceram comparáveis aos valores reportados em estudos desenvolvidos na França e Inglaterra e País de Gales (Boelle, Hanslik, 2002; Brisson, Edmunds, 2003b). Assumimos então, que a notificação de surtos e casos isolados foi capaz de captar somente 20% dos casos de varicela dos municípios monitorados pelo estudo de Piracicaba. Os coeficientes de incidência utilizados no modelo e os reportados em estudos internacionais estão apresentados na Tabela 17.

A probabilidade de doença específica para cada faixa etária alimentou a probabilidade de doença em cada ano subsequente de acompanhamento no modelo. Como o modelo acompanhou os indivíduos até 15 anos de idade esses cálculos foram realizados somente para as cinco primeiras faixas etárias. Para menores de 1 ano de idade a probabilidade de doença foi de 0,0276, de 1 a 4 anos 0,1095, de 5 a 9 anos 0,0269, de 10 a 14 anos 0,0051 e 15 anos 0,0003.

Tabela 17 – Coeficiente de incidência /100 000 segundo país e faixa etária

<i>Incidência por 100 000</i>							
<i>Faixa etária</i>	<i>Brasil Notificação 100%</i>	<i>Brasil Notificação 20%</i>	<i>Brasil Notificação 10%</i>	<i>França</i>	<i>Reino Unido¹</i>	<i>Canadá¹</i>	<i>Inglaterra e País de Gales²</i>
< 1 ano	553	2 764	5 528	4 973	11 000	5 000	-
1-4 anos	2 190	10 951	21 901	12 124	18 000	16 000	10 331 ³
5-24 anos	315	1 577	3 155	3 600	20 000	15 000	3 384 ⁴
≥ 15 anos	7	34	68	128	-	-	-
Todas as faixas	249	1 243	2 468	1 255	-	-	1 291

¹ Incidência por 100 000 suscetíveis. No Brasil e na França é incidência por 100 000 pessoas da população em geral (suscetíveis e não suscetíveis).

² Incidência por 100 000 pessoa ano.

³ Esse valor é para a faixa etária de 0 a 4 anos.

⁴ Esse valor é para a faixa etária de 5 a 14 anos.

O percentual de casos que recebe tratamento ambulatorial foi determinado a partir de estudos publicados na literatura (Tabela 18). Assumiu-se que no Brasil 38% dos casos de varicela em todas as faixas etárias receberiam tratamento ambulatorial.

Tabela 18 – Proporção de casos de varicela atendidos nos serviços de saúde segundo faixa etária e país

<i>Países (Período de estudo)</i>		<i>Faixas etárias (anos) Proporção de casos</i>			
Reino Unido (1991-2000)		0-4	5-14	15-44	
		45%	45%	72%	
Canadá (1979-1997)	< 1	2-4	5-11	12-18	Todas as faixas
	51%	24%	35%	58%	38%
Canadá (1997-1998)		0-4	5-17	18	Todas as faixas
		32,8%	43,2%	62,5%	38%
Uruguai (1997-1999)	< 1	1-4	5-9 anos	10-14	Todas as faixas
	16,2%	64,8%	44,9%	13,9%	38,8%

Para o cálculo do percentual de casos que foram internados, estimou-se inicialmente o número total de internações. Escolheu-se o período de 2003-2006 com o objetivo de se obter informação de um ano epidêmico (2003) e três anos não epidêmicos (2004-2006). Apesar das informações do ano de 2007 estarem disponíveis as mesmas não foram incluídas na estimativa por não estarem ainda estáveis. Acredita-se que é necessário um período de pelo menos dois anos para que a informação disponível fique estável e possa ser utilizada.

Este período não apresentou grande variação com relação ao crescimento populacional. Como pode ser observado na Tabela 19, tanto a população menor de 1 ano de idade, como a taxa de fecundidade permaneceram relativamente estáveis ao longo deste período. Dessa forma, se o número de crianças expostas em cada ano não mudou, e assumindo que a forma da atenção e o acesso à saúde tenham também se

mantidos estáveis, o único fator responsável pela mudança no número de hospitalizações seria o número de casos de varicela.

Tabela 19 - População menor de 1 ano de idade por ano. Brasil – 2000 a 2006

<i>Ano</i>	<i>População menor de 1 ano de idade</i>	<i>Taxa de fecundidade</i>
2000	3 213 310	2,36
2001	3 227 896	2,23
2002	3 230 339	2,14
2003	3 232 749	2,06
2004	3 237 676	2,04
2005	3 240 434	2,01
2006	3 194 038	Não disponível

FONTE: IBGE/Censos demográficos, contagem populacional e projeções e estimativas demográficas

Os dados foram extraídos dos CDs de AIH do DATASUS por representarem a fonte nacional mais completa disponível. Foram levantadas as AIHs referentes aos seguintes itens do código B01 Varicela: B01.0 Meningite por varicela, B01.1 Encefalite por varicela, B01.2 Pneumopatia varicelosa, B01.8 Varicela com outra complicação e B01.9 Varicela sem complicação. Assumiu-se que o número médio de AIHs faturadas no setor público seria a estimativa do número médio de internações neste período (Tabela 20).

A Tabela 21 apresenta o cálculo do número médio de internações no período de 2003 a 2006 no setor público. A partir deste número foi feito ajuste para correção e incorporação do setor privado na estimativa com base na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) conduzida em 2003, que demonstrou que 77% das internações ocorrem no setor público e 23% das internações ocorrem no setor

privado (IBGE, 2003). O número médio de internações ocorridas nos setores públicos e privados é apresentado na Tabela 21.

A partir dos coeficientes de incidência por faixa etária foi estimado o número total de casos por faixa etária. Do total de casos de varicela assumiu-se que 38% dos casos receberiam tratamento ambulatorial e calculou-se o número de casos ambulatoriais. Dividiu-se o número médio de internações em cada faixa etária pelo número de casos ambulatoriais e chegou-se ao percentual dos casos ambulatoriais que evoluiriam para internação por faixa etária (Tabela 22).

Tabela 20 - Número de hospitalizações por Diagnóstico (CID10) e Faixa etária. Movimento de AIH – Arquivos Reduzidos - Brasil - 2003 a 2006

BR_2003_AIH Diag CID10 cap 01/Faixa etária	< 1 ano	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-44 anos	45-64 anos	≥ 65 anos	TOTAL
B01 Varicela	919	4 126	1 646	519	160	41	27	7 438
B01.0 Meningite p/varicela	0	3	1	1	2	0	0	7
B01.1 Encefalite p/varicela	1	19	12	2	3	0	0	37
B01.2 Pneumopatia varicelosa	719	3 601	1 482	473	41	0	1	6 317
B01.8 Varicela c/outra complicação	178	460	139	39	110	40	26	992
B01.9 Varicela s/complicação	21	43	12	4	4	1	0	85
BR_2004_AIH Diag CID10 cap 01/Faixa etária	< 1 ano	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-44 anos	45-64 anos	≥ 65 anos	TOTAL
B01 Varicela	822	2 855	1 066	334	95	19	9	5 200
B01.0 Meningite p/varicela	1	1	6	2	2	1	0	13
B01.1 Encefalite p/varicela	2	8	10	2	1	0	0	23
B01.2 Pneumopatia varicelosa	703	2482	929	301	32	2	0	4449
B01.8 Varicela c/outra complicação	102	335	115	26	59	15	9	661
B01.9 Varicela s/complicação	14	29	6	3	1	1	0	54
BR_2005_AIH Diag CID10 cap 01/Faixa etária	< 1 ano	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-44 anos	45-64 anos	≥ 65 anos	TOTAL
B01 Varicela	522	2 087	712	240	102	18	14	3 695
B01.0 Meningite p/varicela	3	12	6	2	2	2	0	27
B01.1 Encefalite p/varicela	3	9	10	0	4	0	1	27
B01.2 Pneumopatia varicelosa	278	1 357	514	191	15	1	1	2 367
B01.8 Varicela c/outra complicação	217	648	168	47	76	15	12	1 183
B01.9 Varicela s/complicação	21	51	14	0	5	0	0	91
BR_2006_AIH Diag CID10 cap 01/Faixa etária	< 1 ano	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-44 anos	45-64 anos	≥ 65 anos	TOTAL
B01 Varicela	677	2 811	1 033	330	136	24	13	5 024
B01.0 Meningite p/varicela	2	3	1	2	1	0	0	9
B01.1 Encefalite p/varicela	2	10	4	3	5	0	0	24
B01.2 Pneumopatia varicelosa	467	2 237	858	260	16	0	1	3 839
B01.8 Varicela c/outra complicação	190	524	158	62	101	24	12	1 071
B01.9 Varicela s/complicação	16	37	12	3	13	0	0	81

FONTE: CDs AIH 2003, 2004, 2005, 2006

Tabela 21 - Número médio de internações por varicela (B01) por ano e faixa etária. Brasil - 2003 a 2006

B01 Varicela / Faixa etária	< 1 ano	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	15-44 anos	45-64 anos	≥ 65 anos	TOTAL
BR_2003_AIH	919	4 126	1 646	519	160	41	27	7 438
BR_2004_AIH	822	2 855	1 066	334	95	19	9	5 200
BR_2005_AIH	522	2 087	712	240	102	18	14	3 695
BR_2006_AIH	677	2 811	1 033	330	136	24	13	5 024
Nº médio de internações (Setor Público)	735	2 970	1 114	356	123	26	16	5 340
Nº médio de internações (Setor Privado)	220	887	333	106	37	7	5	1 595
Nº médio de internações (Setor Público e Privado)	955	3 857	1 447	462	160	33	21	6 935

FONTE: CDs AIH 2003, 2004, 2005, 2006

Tabela 22 – Estimativas da varicela por faixa etária. Brasil - 2003 a 2006

Estimativas / Faixa etária	< 1 ano	1-4 anos	5-9 anos	10-14 anos	≥ 15 anos	TOTAL
Incidência por 100 000	2 764	10 951	2 695	511	34	1 243
Total de casos	95 404	1 547 545	477 827	94 784	43 469	2 259 030
Total de casos ambulatoriais	36 254	588 067	181 574	36 018	16 518	858 431
Internações	955	3 857	1 447	462	214	6 935
Casos ambulatoriais internados (%)	2,63	0,65	0,79	1,28	1,30	0,81
Total de casos internados (%)	1,00	0,24	0,30	0,48	0,49	0,31

Para o cálculo da taxa de letalidade hospitalar (percentual do número de casos internados que foram a óbito), calculou-se o número médio de óbitos cuja causa básica foi varicela registrados no Sistema de Informação de Mortalidade, SIM/DATASUS ocorrido de 2003 a 2006 e dividiu-se pelo número médio de internações (AIHs faturadas no setor público e as internações do setor privado) no mesmo período (Tabela 23).

Tabela 23 - Número médio de óbitos por varicela (B01) por ano e faixa etária. Brasil - 2003 a 2006

<i>B01 Varicela / Faixa etária</i>	<i>< 1ano</i>	<i>1-4 anos</i>	<i>5-9 anos</i>	<i>10-14 anos</i>	<i>15-44 anos</i>	<i>Todas as faixas</i>
Óbitos						
2003	26	75	26	4	21	172
2004	17	44	16	5	13	111
2005	25	34	19	5	23	129
2006	27	61	27	3	24	178
Nº médio de óbitos	23,75	53,5	22	4,25	20,25	147,5
Nº médio de internações	955	3 857	1 447	462	160	6 934
Letalidade hospitalar (%)	2,49	1,39	1,52	0,92	12,66	2,13
FONTE: CDs SIM e AIH/DATASUS 2003, 2004, 2005, 2006						

A Tabela 24 reúne todos os parâmetros clínicos e suas probabilidades de ocorrência, utilizados neste modelo. A Tabela 25 apresenta as estimativas de custo utilizadas no modelo.

Tabela 24 - Parâmetros clínicos do modelo estático (árvore de decisão)

<i>Parâmetro</i>	<i>Conceito</i>	<i>Valor</i>	<i>Fonte</i>
Vacinados	Probabilidade de ser vacinado (receber 1 dose de vacina)	80%	(Valentim et al., 2008) (Tabela 13)
Não vacinados	Probabilidade de não ser vacinado	20%	(Valentim et al., 2008) (Tabela 13)
Respondedores	Probabilidade de após ser vacinado desenvolver imunidade	85%	(Hambleton, 2005a; Seward et al., 2008)
Não respondedores	Probabilidade de após ser vacinado não desenvolver imunidade	15%	(Hambleton, 2005a; Seward et al., 2008)
Sem doença	Probabilidade de não desenvolver a doença	Específica por faixa etária	(Tabela 22)
Com doença	Probabilidade de desenvolver a doença	Específica por faixa etária	(Tabela 22)
Varicela sem atendimento	Probabilidade de desenvolver a doença e não receber tratamento domiciliar	62%	(Brisson et al., 2001; De Wals et al., 2001; Quian et al., 2008) (Tabela 18)
Varicela com atendimento	Probabilidade de desenvolver a doença e receber tratamento ambulatorial	38%	(Brisson et al., 2001; De Wals et al., 2001; Quian et al., 2008) (Tabela 18)
Não hospitalização	Probabilidade de após receber tratamento ambulatorial não ser hospitalizado	Específica por faixa etária	(Tabela 22)
Hospitalização	Probabilidade de após receber tratamento ambulatorial ser hospitalizado	Específica por faixa etária	(Tabela 22)
Recuperação	Probabilidade de após receber tratamento se recuperar plenamente	Específica por faixa etária	Complemento dos dois itens subsequentes
Incapacidade prolongada	Probabilidade de após receber tratamento hospitalar por encefalite desenvolver sequela	0,00015%	(SIH/DATASUS, 2003; Whitley et al., 2005) (Tabela 12)
Morte	Probabilidade de morte após tratamento hospitalar	Específica por faixa etária	(SIM/DATASUS, 2006; SIH/DATASUS, 2003) (Tabela 23)

Tabela 25 – Estimativas de custos por caso de varicela do modelo estático (árvore de decisão), por idade, tipo de tratamento e perspectiva da análise, em reais de 2004

<i>Idade</i> <i>(anos)</i>	<i>Perspectiva</i>			
	<i>Sociedade¹</i>		<i>Sistema de Saúde</i>	
	Ambulatorial	Hospitalar²	Ambulatorial	Hospitalar²
0-14 ³	23,72	463,73	12,23	364,51

¹ Perspectiva da sociedade inclui custos de transporte, custos de pagamentos diretos de medicamentos e custos de produtividade.

² Custos de tratamento hospitalar incluem os custos do tratamento ambulatorial mais as taxas hospitalares.

³ Os custos apresentados para essa faixa etária foram calculados a partir do custo médio de quatro faixas etárias (< 1, 1-4, 5-9, 10-14) apresentadas anteriormente na Tabela 15.

4. RESULTADOS

4.1 Modelo Dinâmico

Os dados de soroprevalência do estudo conduzido em Caieiras, (estado de São Paulo) (Yu, 1998; Yu et al., 2000,2001) foram ajustados como mostra o Gráfico 1. Os parâmetros de ajuste obtidos foram $k_1 = (0,240 \pm 0.021) \text{ ano}^{-2}$ e $k_2 = (0.279 \pm 0.021) \text{ ano}^{-1}$. Então, a partir desses parâmetros foi estimada a força de infecção, a qual foi o ponto inicial para simulação de diversos cenários de vacinação.

Gráfico 1 - Dados de soroprevalência, a curva ajustada correspondente (linha tracejada e escala da esquerda) e a força de infecção (linha contínua e escala da direita) da varicela em Caieiras, Estado de São Paulo, Brasil, 1990

Rodando uma simulação da ausência de vacinação no modelo SIRV, a proporção de infecções ($\Psi(a,t)$) para uma população não-vacinada foi estimada. Esta proporção foi então convertida para o número de infecções novas por 100 000 habitantes.

O próximo passo foi a simulação dos cenários com 75%, 80% e 85% de cobertura vacinal na população entre 1 e 2 anos de idade, considerando uma eficácia da vacina de 85%.

O Gráfico 2 mostra a variação do número total de novas infecções previstas pelo modelo após a introdução da vacina na rotina com bases de cobertura 75%, 80% e 85% respectivamente, obtidas com a simulação do modelo SIRV. Estes resultados foram usados na análise de custo-efetividade.

Gráfico 2 - Número de novas infecções estimadas pelo modelo matemático na ausência de vacinação e para as três coberturas vacinais (75%, 80% e 85%), considerando uma eficácia de 85%

O impacto da vacinação infantil universal na varicela desta população foi também estimado através da força de infecção numa base idade-tempo-dependente. Os resultados na ausência de vacinação universal são apresentados na Figura 16 e as três diferentes coberturas vacinais consideradas são apresentadas nas Figuras 17, 18 e 19.

Figura 16. Força de infecção sem vacinação

Figura 17. Força de infecção com vacinação (cobertura vacinal = 75% e eficácia da vacina = 85%)

Figura 18. Força de infecção com vacinação (cobertura vacinal de 80% e eficácia da vacina = 85%)

Figura 19. Força de infecção com vacinação (cobertura vacinal de 85% e eficácia da vacina = 85%)

Usando a força de infecção, o modelo matemático forneceu o número de infectados de cada faixa etária para cada ano do horizonte temporal da análise (30 anos) (Anexo A, Tabelas 1 a 3 e Tabela 26).

Tabela 26 - Número de casos de varicela acumulados, nos cenário sem e com vacinação, considerando eficácia da vacina de 85%, de acordo com cobertura vacinal alcançada, horizonte temporal de 30 anos, Brasil

<i>Cenários</i>	<i>Nº de casos de varicela acumulados em 30 anos</i>
Sem Vacinação	87 458 806
Com Vacinação - 75% cobertura	19 874 063
Com Vacinação - 80% cobertura	13 036 762
Com Vacinação - 85% cobertura	5 795 109

A partir do número de infectados fornecido pelo modelo matemático, com base nos dados da epidemiologia da varicela no Brasil obtidos na literatura, nos sistemas de informação em saúde (SIH/DATASUS e SIM/DATASUS) e nos dados primários coletados, foram aplicadas proporções que determinaram o uso de serviços de saúde e custos associados em cada um dos grupos.

4.1.1 Carga atual da varicela

Sem o Programa de Imunização Infantil Universal, o número estimado de casos de varicela por ano no Brasil é 2 915 294, resultando em 879 095 casos ambulatoriais; 4 507 hospitalizações, 119 mortes (61,2% de crianças menores de 5 anos de idade e 12,8% de crianças de 5 a 15 anos) e 4,35 casos de incapacidade prolongada devido a encefalite por varicela. O custo total anual da varicela no Brasil é estimado em R\$14 412 610 para o sistema de saúde e R\$27 378 957 para a sociedade.

4.1.2 Impacto do Programa de Imunização Infantil Universal

A Tabela 27 fornece um panorama geral dos custos totais e desfechos clínicos do Programa de Imunização Infantil Universal comparado a estratégia atual

(direcionado a pessoas de alto risco de doença grave) nas duas perspectivas nos primeiros 30 anos do programa. Com as premissas do caso base (esquema vacinal com dose única, eficácia da vacina de 85% e cobertura vacinal de 80%), o programa de imunização infantil universal poderia prevenir 74 422 058 casos, 112 292 hospitalizações e 2 905 mortes por varicela. O programa de vacinação resulta em custos adicionais para o sistema de saúde, a economia proveniente dos casos evitados não cobre as despesas com o programa de vacinação.

Tabela 27 - Estimativas do modelo dinâmico de custo e impacto da doença, segundo perspectiva e estratégia de vacinação

<i>Variável</i>	<i>Sociedade</i>		<i>Sistema de Saúde</i>	
	<i>Estratégia Atual</i>	<i>Vacinação Universal</i>	<i>Estratégia Atual</i>	<i>Vacinação Universal</i>
Custo (Em Reais de 2004)				
Custo total da varicela (direto e indireto) ¹	821 368 711	161 292 301	432 378 310	66 776 005
Custo total evitado		660 076 410		365 602 305
Redução no custo total		- 80%		- 85%
Custo do Programa de vacinação ² (A R\$ 43,19/dose)	147 739 823	3 178 396 110	147 739 823	3 178 396 110
Impacto na doença				
Número total de casos	87 458 820	13 036 762	87 458 820	13 036 762
Número de casos evitados		74 422 058		74 422 058
Redução no número de casos		- 85%		- 85%
Número total de casos em tratamento ambulatorial	26 372 837	3 933 931	26 372 837	3 933 931
Número de casos em tratamento ambulatorial evitados		22 438 906		22 438 906
Redução no número de casos em tratamento ambulatorial		- 85%		- 85%
Número total de hospitalizações	135 195	22 903	135 195	22 903
Número de hospitalizações evitadas		112 292		112 292
Redução no número de hospitalizações		- 83%		- 83%
Número total de mortes	3 580	675	3 580	675
Número de mortes evitadas		2 905		2 905
Redução no número de mortes		- 81%		- 81%
Número total de anos de vida perdidos	194 828	34 105	194 828	34 105
Número de anos de vida salvos		160 723		160 723
Redução no número de anos de vida perdidos		- 83%		- 83%
Número total de sequelas neurológicas por encefalite	131	19	131	19
Número de sequelas neurológicas evitadas		112		112
Redução no número de sequelas neurológicas		-85%		-85%

¹ Custos indiretos incluídos somente na perspectiva da sociedade.² Custos de intervenção incluem preço da dose de vacina (R\$43,19), custo de administração (R\$2,65) e desperdício de 10%.

4.1.3 Análise de custo-efetividade

De acordo com as premissas do caso-base, as razões de custo-efetividade incrementais do Programa de Vacinação Infantil Universal versus a estratégia atual estão apresentadas na Tabela 28.

Considerando no caso-base a RCEI por AVS (R\$14 749 e R\$16 582, na perspectiva da sociedade e do sistema de saúde, respectivamente.

Tabela 28 - Razão de custo-efetividade incremental do Programa de vacinação infantil universal no Brasil, por perspectiva (análise do caso-base), em reais de 2004

<i>Razão de Custo-Efetividade Incremental</i>	<i>Perspectiva</i>	
	<i>Sociedade</i>	<i>Sistema de Saúde</i>
Custos e consequências sem desconto		
Custo incremental / caso evitado	32	36
Custo incremental / morte evitada	815 982	917 343
Custo incremental / ano de vida salvo (AVS)	14 749	16 582

4.1.4 Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade (Tabela 29) mostrou que a razão de custo-efetividade do programa é altamente sensível ao preço da vacina e ao número de doses de vacina do esquema adotado.

Ao assumir que um esquema vacinal com duas doses é necessário para se conseguir o impacto descrito na morbidade e utilização de recursos relacionados à varicela, com o preço atual de vacina, a RCEI do programa de vacinação *versus* a estratégia atual seria de R\$34 525 e R\$36 357 por AVS, na perspectiva da sociedade e sistema de saúde, respectivamente.

Tabela 29 - Análise de sensibilidade univariada, de acordo com a perspectiva

Tabela 13 - Custos de consolidação da universalidade do acesso com a PPS preservada				
Variável	Valor (variação %)	Custo incremental por AVS_(variação %)		Fonte
		Sociedade	Sistema de Saúde	
Parâmetros epidemiológicos				
Taxa de letalidade				
Limite inferior	Tabela 12 (-50%)	18 209 (+23,5%)	20 471 (+23,5%)	(SIM/DATASUS, 2006)
Caso-base	Tabela 12	14 749	16 582	(SIM/DATASUS, 2006)
Limite superior	Tabela 12 (+50%)	10 243 (-30%)	11 515 (-30,6%)	(SIM/DATASUS, 2006)
Parâmetros de uso de serviços de saúde				
Taxa de hospitalização				
Caso-base	0,15%	14 749	16 582	(SIH/DATASUS, 2003; IBGE,2003)
Correção da AIH	0,27%(+100%)	14 416 (-2,3%)	16 323 (-1,6%)	(Valentim et al., 2008)
Parâmetros de custos ¹				
Custo de tratamento hospitalar				
Limite inferior	Tabela 15 (-50%)	14 916 (+1,1%)	16 711 (+0,7%)	(Valentim et al., 2008)
Caso-base	Tabela 14	14.749	16 582	(SIH/DATASUS, 2003)
Limite superior	Tabela 15 (+50%)	14 583 (-1,1%)	16 453 (-0,7%)	(Valentim et al., 2008)
Custo da dose de vacina				
Limite inferior	R\$21,60/dose (-50%)	5 821 (-60%)	7 654 (-54%)	(Valentim et al., 2008)
Caso-base	R\$43,19/dose	14 749	16 582	(PNI)
Limite superior	R\$64,79/dose (+50%)	23 682 (+64%)	25 514 (+54%)	(Valentim et al., 2008)

¹ Reais de 2004.

PNI, Programa Nacional de Imunização.

4.2 Modelo Estático (árvore de decisão)

4.2.1 Carga atual da varicela

Sem o Programa de Imunização Infantil Universal, o número estimado de casos de varicela por ano no Brasil é 1 656 547, resultando em 629 488 casos ambulatoriais; 5 120 hospitalizações, 82 mortes (81% de crianças menores de 5 anos de idade e 19% de crianças de 5 a 15 anos) e 1 caso de incapacidade prolongada devido a encefalite por varicela. O custo total anual da varicela no Brasil é estimado em R\$9 570 551 para o sistema de saúde e R\$17 311 412 para a sociedade.

4.2.2 Impacto do Programa de Imunização Infantil Universal

A Tabela 30 fornece um panorama geral dos custos totais e desfechos clínicos do Programa de Imunização Infantil Universal comparado a estratégia atual (direcionada a pessoas de alto risco de doença grave) nas duas perspectivas nos primeiros 30 anos do programa. Com as premissas do caso-base (esquema vacinal com dose única, eficácia da vacina de 85% e cobertura vacinal de 80%), o programa de imunização infantil universal poderia prevenir 30 148 546 casos, 93 746 hospitalizações e 1 518 mortes por varicela. O programa de vacinação resulta em custos adicionais para o sistema de saúde, já que a economia proveniente dos casos evitados não cobre as despesas com o programa de vacinação.

Tabela 30 - Estimativas do modelo estático de custo e impacto da doença, segundo perspectiva e estratégia de vacinação

<i>Variável</i>	<i>Sociedade</i>		<i>Sistema de Saúde</i>	
	<i>Estratégia Atual</i>	<i>Vacinação Universal</i>	<i>Estratégia Atual</i>	<i>Vacinação Universal</i>
Custo (Em Reais de 2004)				
Custo total da varicela (direto e indireto) ¹	463 705 818	148 385 633	256 446 911	82 063 015
Custo total evitado		315 320 186		174 383 896
Redução no custo total		- 68%		- 68%
Custo do Programa de vacinação ² (A R\$ 43,19/dose)	147 739 823	4 155 176 777	147 739 823	4 155 176 777
Impacto na doença				
Número total de casos	44 336 096	14 187 551	44 336 096	14 187 551
Número de casos evitados		30 148 546		30 148 546
Redução no número de casos		- 68%		- 68%
Número total de casos em tratamento ambulatorial	16 847 717	5 391 269	16 847 717	5 391 269
Número de casos em tratamento ambulatorial evitados		11 456 447		11 456 447
Redução no número de casos em tratamento ambulatorial		- 68%		- 68%
Número total de hospitalizações	137 862	44 116	137 862	44 116
Número de hospitalizações evitadas		93 746		93 746
Redução no número de hospitalizações		- 68%		- 68%
Número total de mortes	2 232	714	2 232	714
Número de mortes evitadas		1 518		1 518
Redução no número de mortes		- 68%		- 68%
Número total de anos de vida perdidos	154 008	49 266	154 008	49 266
Número de anos de vida salvos		104 742		104 742
Redução no número de anos de vida perdidos		- 68%		- 68%
Número total de sequelas neurológicas por encefalite	21	7	21	7
Número de sequelas neurológicas evitadas		14		14
Redução no número de sequelas neurológicas		-67%		-67%

¹ Custos indiretos incluídos somente na perspectiva da sociedade.² Custos de intervenção incluem preço da dose de vacina (R\$43,19), custo de administração (R\$2,65) e desperdício de 10%.

4.2.3 Análise de custo-efetividade

De acordo com as premissas do caso base, as razões de custo-efetividade incrementais do Programa de Vacinação Infantil Universal *versus* a estratégia atual estão apresentadas na Tabela 31.

Tabela 31 - Razão de custo-efetividade incremental do Programa de vacinação infantil universal no Brasil, por perspectiva (análise do caso-base), em reais de 2004

<i>Razão de Custo-Efetividade Incremental</i>	<i>Perspectiva</i>	
	<i>Sociedade</i>	<i>Sistema de Saúde</i>
Custos e consequências sem desconto		
Custo incremental / caso evitado	122	127
Custo incremental / morte evitada	2 432 495	2 525 349
Custo incremental / ano de vida salvo (AVS)	35 254	36 599

4.2.4 Análise de sensibilidade

Em virtude da grande incerteza em relação aos coeficientes de incidência por faixa etária calculados a partir dos dados de notificação de Piracicaba, este foi o parâmetro escolhido para ser variado na análise de sensibilidade.

A análise de sensibilidade (Tabela 32) mostrou que a razão de custo-efetividade do programa é altamente sensível ao coeficiente de incidência adotado.

Ao assumir que a notificação captou somente 10% do total de casos de varicela, a RCEI do programa de vacinação *versus* a estratégia atual seria de R\$19 905 e R\$21 176 por AVS, na perspectiva da sociedade e sistema de saúde, respectivamente.

Tabela 32 - Análise de sensibilidade univariada, de acordo com a perspectiva

Variável	Valor (variação %)	Custo incremental por AVS (variação %)		Fonte
		Sociedade	Sistema de Saúde	
Parâmetro epidemiológico				
Coeficiente de incidência				
Caso-base	Tabela 17 (notificação 20% dos casos)	35 254	36 599	(Martins et al., 2006)
Limite superior	Tabela 17 (notificação 10% dos casos)	19 905 (-43,5%)	21 176 (-42,1%)	

5. DISCUSSÃO

Na varicela a questão central da escolha entre o modelo dinâmico e o modelo estático reside na possibilidade de incorporação de uma taxa de infecção que não seja fixa e de avaliação do impacto da vacinação na história natural do zoster. O modelo dinâmico aqui desenvolvido não incorporou o efeito do zoster, e a grande questão abordada foi a capacidade do modelo em capturar a imunidade de rebanho e os efeitos dessa incorporação nas estimativas de custo-efetividade. O modelo dinâmico desenvolvido incorporou uma força de infecção variável (i.e., para cada coorte vacinada, a taxa pela qual os indivíduos se tornavam infectados diminuiu) e permitiu a inclusão dos efeitos de imunidade de rebanho.

As estimativas de custo-efetividade do programa de vacinação variaram de acordo com o modelo empregado. A atratividade da vacinação contra varicela e o processo de decisão da incorporação dessa vacina podem ser afetados pelo modelo escolhido para o desenvolvimento da avaliação econômica.

Um dos objetivos originais desse trabalho foi comparar os resultados obtidos com os dois modelos, mas essa comparação não pode ser direta pois os conceitos de referência são distintos e influenciam a lógica adotada. Estaria-se comparando “laranjas” com “bananas”.

Nesse sentido, neste trabalho comparamos os processos desenvolvidos para a construção das estimativas e os resultados obtidos com duas abordagens distintas em que a comparação visa identificar como as sucessivas escolhas constroem os resultados diferenciados. Além disso, faz parte do contexto da análise comparativa o

reconhecimento que o primeiro estudo de custo-efetividade baseado em modelo dinâmico necessitou de recursos apenas disponíveis, no nosso meio, no ambiente acadêmico, e um maior tempo para sua realização, e o segundo buscou situar-se mais próximo das condições existentes nas instâncias de decisão dos sistemas de saúde, com o desenvolvimento de um modelo estático do tipo árvore de decisão, de menor complexidade operacional, utilizando dados disponíveis nos sistemas de informação e num espaço de tempo mais próximo do ambiente político da tomada de decisão.

Sendo assim, diferencia-se do trabalho de referência de comparação de resultados derivados de escolhas na modelagem em estudos de avaliação econômica da vacina de varicela, e não apenas dos parâmetros, usualmente abordados nas análises de sensibilidade. Neste, que se destaca pela grande complexidade adotada nas modelagens comparativas desenvolvidas, muito maior que a do estudo aqui apresentado, os parâmetros adotados nos modelos são comuns, a não ser pela presença ou não, da força de infecção (Brisson, Edmunds, 2006).

Ao se tratar aqui de um estudo em contexto epidemiológico e de saúde pública definido, serão discutidas as diferenças práticas na construção dos modelos, os caminhos distintos trilhados na construção das estimativas, os resultados obtidos e a possibilidade de mudança no processo de decisão.

5.1 Diferenças práticas entre os dois modelos

As diferenças práticas fundamentais na construção dos dois modelos estiveram relacionadas a complexidade de desenvolvimento, disponibilidade de softwares, população avaliada e dados utilizados.

Com relação a complexidade de desenvolvimento, embora a árvore de decisão tenha exigido a aprendizagem do manuseio do software TreeAge Pro, ela foi bem mais simples de ser construída quando comparada ao desenvolvimento do modelo dinâmico que exigiu uma “expertise” não encontrada usualmente entre epidemiologistas ou economistas da saúde. Modelagem matemática de doenças infecciosas não faz parte da caixa tradicional de ferramentas desses profissionais. Foi necessário convidar um grupo de especialistas em modelagem matemática para desenvolver esse modelo.

Em virtude da complexidade envolvida, ele foi desenvolvido por profissionais da academia, num período de tempo bem mais prolongado (aproximadamente 9 meses). E mesmo esses especialistas em modelagem matemática tiveram que desenvolver um tratamento novo para os dados de incidência. Até então, eles haviam trabalhado com força de infecção, e foi necessário aprender a transformar o dado de força de infecção em número de casos, resultado fundamental para a construção das estimativas de custo-efetividade. Essa transformação não foi tão simples, porque envolveu inicialmente uma mudança na forma de olhar dos especialistas sobre os resultados do modelo. Passaram-se alguns meses até que eles entendessem que o resultado que grupo da avaliação econômica precisava era número de casos por faixa etária em cada ano de acompanhamento do

modelo. Os especialistas em modelagem de doenças infecciosas focam sua atenção sobre a força de infecção presente na população antes e após a introdução de um programa de infecção, não no número de casos reconhecidos pela população e pelos sistemas de saúde.

Os softwares disponíveis (MS Excel, @Risk, TreeAge Pro, Crystal Ball) para a construção de modelos estáticos são geralmente conhecidos por profissionais que trabalham com economia da saúde. Neste trabalho foram utilizados os softwares MS Excel e TreeAge Pro. Ao contrário, os softwares disponíveis (Berkeley Madonna, Maker, Stella, Vensim) para a construção de modelos dinâmicos não são usualmente conhecidos. O grupo de especialistas utilizou linguagem de programação C++ para desenvolver o modelo matemático (WHO, 2008a).

Modelos estáticos geralmente acompanham uma única coorte. A análise baseada no modelo estático apresenta uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) acumulada no período de acompanhamento desta única coorte. Neste estudo, para fins de comparação com o modelo dinâmico desenvolvido, o modelo estático acompanhou 30 coortes de nascidos vivos consecutivas. Analisou cada uma delas individualmente, as populações das coortes não se misturavam entre si, e a RCEI apresentada representa a soma de todos os custos e desfechos das 30 coortes no período de acompanhamento de 30 anos.

O modelo dinâmico desenvolvido acompanhou uma população de 0 a 70 anos por 30 anos consecutivos e a cada ano uma nova coorte de nascidos vivos foi adicionada a essa população, ao final 30 coortes foram adicionadas a população inicial. A RCEI apresentada representa a soma de todos os custos e desfechos da população inicial e das 30 coortes acompanhadas. Porém, ao contrário do que

ocorreu na árvore de decisão, onde a RCEI representa somente os custos e desfechos das populações vacinadas, no modelo dinâmico a RCEI representa os custos e desfechos de toda a população (vacinados e não vacinados).

Os modelos avaliaram populações diferentes. A árvore de decisão avaliou de forma isolada 30 coortes vacinadas de indivíduos de 0 a 15 anos e o dinâmico avaliou 30 coortes vacinadas sucessivas serem adicionadas a uma população inicial composta de indivíduos de 0 a 70 anos.

A árvore de decisão necessitou de dados epidemiológicos, demográficos, cobertura e eficácia da vacina e uso de recursos e custos associados. O modelo dinâmico além desses citados anteriormente, exigiu dados de soroprevalência, padrão de “mixing” entre a população de infectados e de suscetíveis (função de contatos) e duração do período infeccioso.

5.2 Comparação das estimativas utilizadas nos Modelos Dinâmico e Estático

A intenção inicial era utilizar as mesmas estimativas epidemiológicas, da vacina e de custos nos dois modelos para que as diferenças nos resultados fossem explicadas somente pela diferença na estrutura dos dois modelos. Quando possível, foram utilizadas as mesmas estimativas, mas em virtude das diferenças na concepção dos modelos, algumas estimativas foram construídas de maneira distinta.

5.2.1 Estimativas semelhantes utilizadas nos dois modelos

A proporção de casos com sequelas foi uma estimativa construída a partir de dados de literatura e do SIH/DATASUS (Tabelas 12 e 24). O custo de tratamento da sequela foi estimado a partir de dados fornecidos pela AACD (Tabela 14). Ambas as estimativas foram utilizadas nos dois modelos.

As estimativas de vacinação: eficácia da vacina, número de doses, custo de administração e taxa de desperdício foram construídas a partir de dados de literatura. O preço da dose foi o informado pelo PNI e a cobertura vacinal foi um pressuposto assumido. Todas essas estimativas foram utilizadas em ambos os modelos (Tabelas 13, 14 e 24).

5.2.2 Estimativas diferentes utilizadas nos dois modelos

A estimativa construída de forma mais diferenciada entre os dois modelos foi a incidência de varicela. No modelo dinâmico, a partir de dados de soroprevalência do município de Caieiras, estado de São Paulo, foi estimada a força de infecção e a partir desta a incidência, número de casos novos de doença em cada faixa etária, em cada ano de acompanhamento do modelo.

Na árvore de decisão não é possível utilizar o dado de soroprevalência, porque esta representa a proporção de indivíduos soropositivos ou quantos indivíduos foram infectados até aquele momento e não quantos indivíduos desenvolveram a doença naquele determinado ano. Para alimentar a árvore de decisão é necessário o dado de incidência, que representa o número de casos novos, de doentes, em um determinado tempo e espaço. Em virtude da inexistência de um

dado de incidência nacional, o coeficiente de incidência foi calculado a partir da notificação de surtos e casos isolados do sistema de vigilância epidemiológica na DIR XV de Piracicaba, Estado de São Paulo. Os coeficientes de incidência por faixa etária calculados foram então comparados a coeficientes de incidência internacionais, e submetidos a análise de sensibilidade para avaliar a sua plausibilidade (Tabelas 16 e 17).

Quando a incidência foi calculada a partir de dados de soroprevalência, teoricamente calculou-se todos os casos que ocorreriam naquela população. Foi uma modelagem “teórica”, a partir dos dados de soroprevalência de um estudo observacional. Os parâmetros dos modelo foram construídos usando fórmulas matemáticas e técnicas de simulação. Não existia o dado de incidência populacional, ele foi estimado pelo modelo.

Vale ressaltar que nem sempre a doença tem visibilidade clínica, ou seja, consegue ser identificada como tal em um serviço de saúde. Dessa forma, possivelmente, o modelo dinâmico pode ter superestimado o número de casos, quando o estimou a partir da soroprevalência.

Quando a incidência foi calculada com base no dado de notificação, algumas particularidades da varicela precisam ser apresentadas: primeira, a varicela não é uma doença de notificação compulsória e por conta disso pouco se sabe sobre a doença, porque as ações de vigilância epidemiológica se concentram nos agravos incluídos na lista de doenças de notificação compulsória. Segunda, a varicela é vista pela população como uma doença leve e parte da experiência da vida das crianças, o que faz com que a vigilância seja menos efetiva e eficiente.

A existência da lista nacional de agravos de notificação compulsória não impossibilita que as unidades federadas ou municípios elaborem listas complementares de notificação que levem em conta os agravos de relevância regional e/ou local (Hammann, Laguardia, 2000). O que ocorreu em Piracicaba foi um exemplo disso.

Porém, a notificação passiva, apesar de ser obrigatória para todos os serviços de saúde (públicos e privados), nem sempre fornece informações confiáveis e apresenta os aspectos limitantes de subnotificação e pequena representatividade. A partir de 2000 foram intensificadas as ações para a busca ativa na notificação das doenças de notificação compulsória, com criação do Subsistema Nacional de Vigilância Epidemiológica em Âmbito Hospitalar (Brasil, 2004).

A vigilância ativa do tipo “sentinela” é útil para identificar mudanças no padrão de ocorrência dos agravos (tendências), mas não significa o alcance da representatividade aos dados obtidos, um objetivo operacional mais difícil (Hammann, Laguardia, 2000).

Por todas as razões apresentadas, a incidência calculada com base no dado de notificação provavelmente foi subestimada e por isso foram realizadas análises de sensibilidade no percentual de casos que foi captado pela notificação (20% no caso base e 10% no limite superior) e comparações com dados internacionais para o desenvolvimento de estimativa do número de casos mais próximo do real.

No modelo dinâmico o percentual de internação foi calculado com base no número total de casos estimados pelo modelo dividido pelo número de internações ocorridas no período (Tabela 12). Na árvore de decisão era necessário o percentual de internação entre os casos ambulatoriais. São dois percentuais diferentes, o

primeiro é o percentual de internação entre todos os casos de varicela. O segundo é o percentual de casos ambulatoriais que evoluem para internação. Essa estimativa também foi calculada com base no coeficiente de incidência proveniente da notificação de surtos e casos isolados do sistema de vigilância epidemiológica. A partir do número total de casos estimado pela notificação foi calculado o número de casos ambulatoriais (38% do total). Dividiu-se então o número de internações pelo número de casos ambulatoriais (Tabela 22).

No modelo dinâmico foi calculada a taxa de letalidade (número de óbitos dividido pelo número total de casos estimado pelo modelo). No modelo estático o desenho da árvore de decisão exigia a taxa de letalidade hospitalar, percentual de óbitos entre os casos internados (número de óbitos dividido pelo número de internações) (Tabelas 12 e 23).

Conforme descrito acima, as diferenças estruturais particulares dos dois modelos exigiram o cálculo de estimativas diferentes.

5.2.3 Estimativas semelhantes utilizadas nos dois modelos, mas com valores diferentes

A proporção de atendimentos em serviços de saúde foi baseada em dados de literatura. No modelo dinâmico foi assumida como 30% e na árvore de decisão como 38% (Tabelas 12, 18 e 24), foi assumida uma proporção ligeiramente superior na árvore de decisão, pela provável subestimação no número de casos, e por essa proporção ser referida na literatura como a encontrada em diferentes estudos (Brisson et al., 2001; De Wals et al., 2001; Quian et al., 2008).

As estimativas de custos de tratamento ambulatorial e hospitalar foram construídas a partir de dados do SIA/DATASUS e SIH/DATASUS nos dois modelos. A única diferença foi que no modelo dinâmico esses valores foram diferenciados por faixa etária (< 1 ano, 1-4 anos, 5-9 anos e 10-14 anos) e no modelo estático, para visibilizar a operacionalização da árvore de decisão, se construiu um custo médio para as quatro faixas etárias. Os valores finais permaneceram muito semelhantes (Tabelas 15 e 25).

5.3 Comparação dos resultados dos Modelos Dinâmico e Estático

Os modelos reproduziram a realidade de forma muito distinta. O dinâmico com base na soropidemiologia e o estático com base na notificação. Como consequência, é esperado que essas diferenças conceituais se reflitam nos resultados apresentados.

5.3.1 Número de casos de varicela estimados

O Gráfico 3 e a Tabela 33 apresentam o número de casos estimados antes e após o início da vacinação universal por cada um dos modelos.

Gráfico 3 – Número de casos de varicela estimados segundo tipo de modelo

Tabela 33 – Número de casos de varicela estimados segundo tipo de modelo

<i>Ano de acompanhamento</i>	<i>Modelo Dinâmico (todas as faixas etárias)</i>	<i>Modelo Dinâmico (Indivíduos < 15 anos)</i>	<i>Árvore de Decisão (Indivíduos < 15 anos)</i>
Sem vacinação			
0	2 915 294	2 853 677	1 656 547 ¹
Com vacinação			
1	2 048 757	2 006 087	30 485
2	1 334 374	1 299 816	148 094
3	838 297	815 328	252 824
4	98 272	97 764	346 086
5	37 959	33 209	429 136
6	169 710	156 575	447 305
7	291 997	287 304	464 984
8	271 236	259 835	482 188
9	207 584	190 929	498 929
10	967 824	895 706	515 220
11	1 035 425	955 945	518 225
12	184 251	159 601	521 216
13	27 510	24 659	524 191
14	22 198	6 413	527 150
15	86 542	75 993	530 095
16	412 594	362 381	530 095
17	550 819	459 183	530 095
18	351 432	301 538	530 095
19	282 512	240 582	530 095
20	276 702	231 280	530 095
21	349 701	277 700	530 095
22	372 274	320 300	530 095
23	394 168	308 899	530 095
24	320 948	279 128	530 095
25	322 050	260 710	530 095
26	353 787	274 535	530 095
27	350 562	294 479	530 095
28	359 918	294 402	530 095
29	349 359	283 219	530 095
30	368 000	275 903	530 095
TOTAL	13 036 762	11 729 403	14 187 551

¹Este número corresponde ao 15º ano de acompanhamento quando em um ano o modelo estático consegue captar os casos das faixas etárias de 0 a 15 anos.

O modelo dinâmico, a exemplo do que foi apresentado na literatura (Brisson, Edmunds, 2003a) conseguiu capturar os três efeitos dinâmicos que ocorrem após introdução da vacinação universal (Gráfico 3):

- 1) **Período de lua de mel:** Imediatamente após introdução da vacinação (quando se consegue altos níveis de cobertura vacinal), o número de suscetíveis cai para níveis tão baixos que a transmissão endêmica não é mais possível. Isso resulta em um período com incidência de varicela muito baixa, conhecido como “período de lua de mel”.
- 2) **Epidemia pós período de lua de mel:** Com o passar do tempo, o número de suscetíveis (indivíduos não vacinados) cresce em virtude dos nascimentos e se acumula. Quando o limiar de suscetíveis é ultrapassado, uma epidemia ocorre novamente, e é chamada de “Epidemia pós período de lua de mel”.
- 3) **Equilíbrio endêmico pós-vacinação:** Depois da epidemia pós-período de lua de mel, a infecção se estabiliza em um novo equilíbrio com uma incidência bem mais baixa do que no período pré-vacinação.

A árvore de decisão não captou essa dinâmica da infecção. Na árvore de decisão as faixas etárias vão sendo incluídas uma a cada ano e somente no 15º ano de programa ela conseguiu captar todos os casos dos indivíduos de 0 a 15 anos. Por isso, para comparar o número de casos estimados antes da vacinação pelos dois modelos, usamos o número de casos no tempo 0 do modelo dinâmico, que representa um retrato de todos os casos da população de 0 a 70 anos de idade, o número de casos no

tempo 0 do modelo dinâmico da população de 0 a 15 anos de idade e o número de caso estimado no 15º ano de acompanhamento da árvore de decisão, quando ela estimou o número de casos da maior população que ela conseguiu seguir (0 a 15 anos de idade). Não usamos o número de casos no tempo 0 da árvore de decisão, porque este número é zero. No tempo 0 ela começa a seguir a população de nascidos vivos, não existe uma população inicial.

Na árvore de decisão o número de casos aumentou com o tempo, porque a população acompanhada pelo modelo aumentou com o tempo. Não foi a incidência que aumentou, foi o número de indivíduos acompanhados que aumentou. Se tivesse sido possível começar a árvore de decisão com o número de casos estimado no 15º ano de acompanhamento, o esperado seria que o número de casos diminuísse progressivamente, a medida que mais coortes fossem vacinadas, e atingisse um equilíbrio, à semelhança do que ocorreu no modelo dinâmico. Como a árvore de decisão não captura a imunidade de rebanho, o número de casos no equilíbrio permanece mais alto do que o número no modelo dinâmico.

Se considerarmos somente a população de 0 a 15 anos de idade, o impacto da imunidade de rebanho na incidência da infecção pode ser visualizada como a diferença entre a linha laranja (árvore de decisão) e a linha rosa (modelo dinâmico) (Gráfico 3).

Ao compararmos o número total de casos na estratégia não vacinar dos dois modelos observamos que o modelo dinâmico estimou para os 30 anos de acompanhamento um total de 84 458 820 casos (2 915 294 casos observados no ano 0, antes da vacinação multiplicado pelos 30 anos), destes, 22 739 293 (24% do casos) ocorreram em indivíduos acima de 15 anos. Se compararmos então somente o

número de casos em indivíduos não vacinados menores de 15 anos, o dinâmico estimou 64 719 527 casos e a árvore decisão estimou 44 336 096 (69% dos casos do modelo dinâmico).

Uma das grandes diferenças entre os resultados dos dois modelos está no número de casos na ausência do programa de vacinação. Enquanto o modelo dinâmico estimou 84 458 820 casos, o modelo estático estimou 44 336 096 casos (Tabelas 27 e 30).

Como o modelo dinâmico estimou mais casos na ausência de vacinação e conseguiu captar os casos evitados pela imunidade de rebanho, o número total de casos evitados calculados com o modelo dinâmico (74 422 058) foi bem maior do que o número de casos evitados calculados com o modelo estático (30 148 546) (Tabelas 27 e 30).

Essa diferença no número de casos evitados, também se refletiu no número de casos ambulatoriais evitados (22 438 906 no modelo dinâmico e 11 456 447 no modelo estático) no número de casos hospitalares evitados (112 292 no modelo dinâmico e 93 746 no modelo estático) e no número de sequelas neurológicas evitadas (112 no modelo dinâmico e 14 no modelo estático). É esperado que a RCEI calculada pelos dois modelos seja afetada por essas diferenças.

5.4 Impacto dos resultados dos Modelos Dinâmico e Estático no processo de tomada de decisão

5.4.1 Análise da RCEI com parâmetro de comparação

Não existe consenso em relação ao limiar de custo-efetividade apropriado, e na realidade, diferentes países têm adotado diferentes limiares. Alguns países usam limiares específicos na orientação de decisões sobre alocação de recursos. Por exemplo, no Reino Unido o limiar é de £30 000 por QALY ganho (Devlin, Parkin, 2004). Nos Estados Unidos da América, o limiar é de \$50 000 ou \$100 000 por QALY ganho (Eichler et al., 2004).

O estabelecimento dos limiares de custo-efetividade tem por objetivo identificar valores que aquela sociedade considera viáveis, do ponto de vista econômico, de serem incorporados como custos adicionais no gasto da sociedade com a saúde.

O limiar de custo-efetividade recomendado pela OMS considera a intervenção “muito custo efetiva” quando o custo para evitar um DALY (Disability Adjusted Life of Year) é inferior a um PIB per capita; “custo efetiva” quando o custo para evitar um DALY é de um até três vezes o PIB per capita e “não custo efetiva” quando o custo para evitar um DALY é superior a três vezes o PIB per capita (WHO, 2001). Como não existe um limiar ou parâmetro de comparação nacional estabelecido para classificar as intervenções em custo-efetivas ou não, foi utilizado o critério da OMS aplicado ao ano de vida salvo.

A Tabela 34 apresenta as RCEIs produzidas pelos dois modelos. Considerando as RCEIs do caso base, das perspectivas da sociedade e sistema de

saúde (R\$ 14 749 e R\$16 582, respectivamente), construídas a partir das estimativas do modelo dinâmico e o PIB de 2004 (R\$ 10 720) o programa de vacinação universal pode ser considerado uma intervenção custo-efetiva. Porém, as RCEIs do caso base, das perspectivas da sociedade e sistema de saúde (R\$35 254 e R\$36 599, respectivamente), construídas a partir das estimativas da árvore de decisão, ultrapassaram ligeiramente o limiar de até R\$32 160 ($3 * R\$ 10\,720$) e sugeriram que o programa de vacinação universal não pode ser considerado uma intervenção custo-efetiva.

Tabela 34 – Custo incremental por ano de vida salvo do Programa de vacinação infantil universal no Brasil, por perspectiva e modelo empregado em Reais de 2004

<i>Custo incremental / ano de vida salvo (AVS)</i>	<i>Perspectiva</i>	
	<i>Sociedade</i>	<i>Sistema de Saúde</i>
Modelo Dinâmico (caso base)	14 749	16 582
Árvore de Decisão (caso base)	35 254	36 599
Árvore de Decisão (limite superior)	19 905	21 176
Limiar de custo-efetividade	Até 32 160	

É importante salientar que a análise de custo-efetividade é diferente de uma análise de “affordability” (viabilidade econômica ou de impacto orçamentário). Enquanto a análise de custo-efetividade avalia a eficiência técnica no uso dos recursos, a análise de “affordability” avalia o impacto da implementação e manutenção do programa de vacinação no orçamento do governo. Tomando o PNI como exemplo, a análise de “affordability” avaliaria se o orçamento do PNI é

suficiente para custear a decisão de incorporação da vacina contra varicela e assegurar simultaneamente, que outros programas de vacinação já estabelecidos não tenham a sua viabilidade econômica comprometida.

A incorporação de uma nova tecnologia pode ter implicações importantes na alocação de recursos e na busca por fundos adicionais de financiamento. Tradicionalmente, tecnologias já incorporadas não são removidas. Novas tecnologias são adicionadas a uma cesta de bens e serviços que é oferecida pelo governo para a população. Uma vacina distribuída na rede pública jamais será retirada, a não ser que ela cause algum dano à saúde. Então, sempre que uma nova vacina é incorporada no PNI, um aporte adicional de recursos será necessário para o seu financiamento. Tomadores de decisão em países em desenvolvimento com orçamentos limitados geralmente requerem análise de custo-efetividade associada à análise de “affordability”.

A identificação da imunidade de rebanho é importante, caso ela não seja incorporada ao modelo ou avaliada na análise de sensibilidade, o seu provável impacto deve ser discutido. Porém, quando ela é incorporada ao modelo, o nível de incerteza proveniente da falta de evidência científica precisa ser quantificado e qualificado para evitar um retrato distorcido da atratividade do programa sendo avaliado (Brisson, Edmunds, 2006).

A imunidade de rebanho pode ter um impacto significativo na estimativa do custo por ano de vida salvo (Brisson, Edmunds, 2003a, 2006; Trotter, Edmunds, 2006). Os resultados aqui apresentados confirmaram os achados da literatura onde modelos estáticos ao não considerarem os efeitos de imunidade de rebanho subestimaram o custo-efetividade de programas de vacinação.

Porém, quando realizada a análise de sensibilidade na árvore de decisão, assumindo que a notificação captou somente 10% dos casos, as RCEIs passaram para R\$19 905 e R\$21 176, respectivamente. Se esse pressuposto for verdadeiro, o programa de vacinação universal pode ser considerado uma intervenção custo-efetiva, mesmo utilizando o modelo estático. Na mesma linha de raciocínio, se os casos evitados com a imunidade de rebanho fossem adicionados ao cálculo da RCEI na árvore de decisão, a vacinação provavelmente seria considerada uma estratégia custo-efetiva.

A árvore de decisão não produziu RCEIs absurdas, muito pelo contrário, estiveram alinhadas com os resultados do modelo dinâmico. Porém, em virtude do número muito menor de casos estimado na situação de não vacinação, 44 336 *versus* 87 458 806 do modelo dinâmico, a não consideração dos casos evitados com a imunidade de rebanho e consequentemente menor número de tratamentos ambulatoriais, hospitalares e de sequelas evitados, a árvore de decisão enviesou os resultados da análise de custo-efetividade contra a vacina.

A árvore de decisão produziu resultados limítrofes, que ao serem variados na análise de sensibilidade, dentro de um intervalo plausível, se moveram na mesma direção dos resultados apresentados no modelo dinâmico. Nesse estudo, as diferenças nos resultados dos dois modelos não foram de uma ordem de grandeza que impossibilite o uso do modelo estático.

Os resultados apresentados pelo modelo estático não mudariam a tomada de decisão. Com o modelo dinâmico o tomador de decisão estaria mais seguro do custo-efetividade do programa de vacinação e com o modelo estático o programa estaria

numa situação limítrofe, tendendo a custo-efetivo se a taxa de incidência calculada com base na notificação estivesse subestimada, o que é muito provável.

Embora o modelo dinâmico tenha conseguido avaliar os efeitos indiretos da vacinação, vale ressaltar que ele não é uma ferramenta tradicionalmente utilizada por epidemiologistas ou economistas da saúde. Grande parte das avaliações econômicas de programas de vacinação de varicela (59%) utilizou modelos estáticos (Tabela 5). Provavelmente, pelas dificuldades envolvidas no desenvolvimento de modelos dinâmicos.

Modelos dinâmicos requerem um conhecimento profundo do processo infeccioso da doença e são usualmente mais complexos que os modelos estáticos. Em algumas situações, a grande quantidade de dados necessária para suportar os pressupostos do modelo pode não estar disponível e a parametrização do modelo dinâmico pode ser muito difícil (Trotter, Edmunds, 2006).

A medida que a complexidade do modelo aumenta, a exigência de valores para cada um dos parâmetros rapidamente se multiplica e esses valores raramente estão disponíveis para todos os parâmetros. Tem-se intensificado o uso de técnicas de calibração para ajustar a incerteza dos parâmetros do modelo aos dados epidemiológicos disponíveis. No caso do modelo dinâmico aqui desenvolvido, os valores de soroepidemiologia não estavam disponíveis para todas as faixas etárias, então, esse parâmetro foi ajustado no modelo pela técnica de probabilidade máxima (Gráfico 1).

Modelos dinâmicos são necessários para estimar os efeitos indiretos da vacinação, mas se o processo infeccioso é pouco compreendido, os altos níveis de

incerteza do modelo dinâmico podem suplantam as vantagens dessa abordagem (Trotter, Edmunds, 2006).

A complexidade particular dos modelos dinâmicos pode culminar na centralização do seu desenvolvimento, poucos centros mundiais criando modelos para serem utilizados no mundo inteiro. Sob a égide de defesa da padronização dos modelos em realidades distintas para melhorar a comparabilidade dos resultados obtidos com as avaliações econômicas, o que sem dúvida pode trazer benefícios, podem não ficar identificados, eventuais opções metodológicas influenciadas por possíveis interesses, como os da indústria produtora da vacina, bem como deixam de estar presentes na análise especificidades dos diferentes contextos.

O uso da modelagem não pode ser seletivo, restrito a um pequeno grupo de pesquisadores. Enquanto acadêmicos discutem a metodologia e novos conceitos em modelagem, profissionais e gestores de saúde estão tomando decisões que afetam todo o sistema de saúde. O tempo para o processo político da tomada de decisão é diferente do tempo da pesquisa científica. A modelagem precisa ser desenvolvida em um tempo hábil que permita o seu uso pelos tomadores de decisão.

O desenvolvimento de um modelo nunca é feito de forma completamente neutra. Ele exige escolhas, abordagens conceituais, alimentação de dados que em conjunto podem enviesar os resultados das análises econômicas a favor ou contra as tecnologias avaliadas. Os gestores que usarão as informações fornecidas pelo modelo precisam ser capazes de identificar claramente os pressupostos assumidos, avaliar se esses os mesmos são verdadeiros para o contexto local e compreender para qual direção, esses pressupostos desviam os resultados da análise.

A transferência direta de uma ferramenta desenvolvida em um outro contexto pode representar o perigo do uso da “caixa preta”. O processo de tomada de decisão nacional precisa refletir os interesses locais para a saúde pública do país e não pode estar subordinado aos interesses de organizações internacionais ou de entidades acadêmicas detentoras da “expertise” da modelagem.

Vale relembrar que modelos são apenas representações simplificadas da realidade, eles jamais serão a realidade. Eles são ferramentas úteis para o desenvolvimento de avaliações econômicas, que podem auxiliar o processo de tomada de decisão. Não podem ser reconhecidos como a “verdade” inquestionável produzida pelo método científico.

A literatura sugere que análise baseada em modelo estático possui valor limitado quando os resultados produzidos se mostrarem moderadamente favoráveis ou não favoráveis ao programa de vacinação, porque pode desencadear decisões políticas incorretas. E recomendam o desenvolvimento de modelos dinâmicos para essas situações (WHO, 2008a).

Os resultados obtidos com esse trabalho permitem uma outra interpretação. Análise baseada em modelo estático que produzem resultados moderadamente favoráveis ou não favoráveis ao programa de vacinação pode desencadear decisões políticas mais cautelosas. Quando os resultados obtidos com modelo estático forem moderadamente favoráveis a recomendação será a favor da tecnologia, porque com certeza ela será muito mais custo-efetiva que o modelo indicou. Se os resultados obtidos forem não favoráveis, a recomendação será a realização de exaustivas análises de sensibilidade nos parâmetros de maior incerteza, para testar se os

resultados se mantêm ou mudam radicalmente na análise de sensibilidade indicando a não robustez dos resultados apresentados pela análise.

O modelo estático produziu estimativas mais conservadoras e tornou o programa de vacinação uma estratégia menos atrativa do ponto de vista custo-efetivo. Isto proporcionou uma certa confiança no uso dessa ferramenta, pois nos casos onde ela avaliar uma nova vacina como custo-efetiva, esse resultado poderá ser usado com mais tranquilidade, porque na realidade, provavelmente, essa vacina será muito mais custo-efetiva do que o modelo avaliou.

O modelo estático aqui desenvolvido se mostrou uma ferramenta mais barata, de manuseio relativamente fácil e rápida construção, possível de ser usada por técnicos e gestores do setor saúde. É uma ferramenta que não deve ser descartada e pode ser utilizada para construção de estimativas iniciais no processo de avaliação de incorporação de novas vacinas.

A medida que dados de melhor qualidade estejam disponíveis para preencher os vazios com relação à incidência da doença, percentuais de tratamento ambulatorial e hospitalar, os modelos deverão que ser realimentados e as análises atualizadas. Para informar os tomadores de decisão sobre os programas de imunização do país, as avaliações econômicas devem ser refeitas em virtude das mudanças dos parâmetros epidemiológicos e econômicos que ocorrem após implementação do programa de vacinação. Pouca atenção tem sido dada a esse tipo de análise, a tendência tem sido tomar a decisão, incorporar a nova tecnologia, implementar o programa e não olhar novamente os resultados de custo-efetividade a luz dos dados empíricos, que são acumulados posteriormente.

Os resultados desse trabalho reforçam a importância da clareza na metodologia e pressupostos dos modelos, justificativa das escolhas feitas e discussão do seu possível impacto. Complexidade ou falta de informação não podem ser uma justificativa aceitável para a escolha do modelo. Tem ocorrido uma evolução contínua na metodologia e ferramentas de modelagem. A identificação das melhores ferramentas se faz necessária para o aprimoramento das análises econômicas realizadas. Mas nem sempre o modelo mais complexo é necessário no processo de tomada de decisão local. Com certeza ainda existe espaço para modelos estáticos. Um modelo mais simples, como a árvore de decisão pode ser uma alternativa viável para a construção de estimativas preliminares de custo-efetividade no nosso país. Ao mesmo tempo, mostra-se importante o fortalecimento da “expertise” nacional em modelagem dinâmica, que acompanhe as propostas internacionais e seja capaz de propor alternativas para a realidade nacional.

A motivação para estudar modelos e discutir o impacto potencial da escolha dos modelos nas análises de custo-efetividade nasceu da preocupação legítima com o uso responsável dos recursos no nosso sistema de saúde.

Modelos de análise de decisão instrumentalizam a avaliação econômica cujo objetivo principal é buscar a eficiência técnica e alocativa no uso dos recursos do setor saúde. São ferramentas que têm potencial para melhorar a saúde coletiva, um campo científico que dá suporte a práticas econômicas, políticas, técnicas, entre outras, e cujo objetivo último é contribuir para melhoria do estado de saúde da população.

Os resultados das avaliações econômicas produzidos com modelagem não podem ser usados como fórmulas para resolver problemas da tomada de decisão no

setor saúde. Mas, fornecem informação sobre como os recursos atuais ou recursos novos podem ser alocados para obter a maior melhoria possível na saúde dos cidadãos. Um dos grandes objetivos subjacentes é utilizar a avaliação econômica como um instrumento de síntese de todos os componentes envolvidos na avaliação da incorporação de uma tecnologia. Ela consegue mapear os dados necessários, identificar os dados disponíveis de boa qualidade e os sujeitos a grande variabilidade, e, principalmente, permite avaliar o impacto desses dados no resultado final da análise.

Informar o debate político, ampliar a compreensão dos tomadores de decisão sobre os problemas de saúde pública para melhorar as suas atividades de gestão e planejamento, são as formas pelas quais a modelagem pode servir de apoio às atividades da saúde coletiva. E assim melhorar o sistema de saúde brasileiro.

Pesquisas adicionais são necessárias para melhorar o conhecimento sobre o efeito que a escolha do modelo pode ter nas decisões sobre alocação de recursos. Enquanto isso, recomenda-se a execução de análise de sensibilidade nos pressupostos-chaves do modelo.

6 CONCLUSÕES

Os dados exigidos pela estrutura de cada um dos modelos pode introduzir variabilidade nos resultados das análises.

A reprodução da realidade foi distinta nos dois modelos. O modelo dinâmico estimou os possíveis casos de doença, enquanto o modelo estático estimou os casos que teriam visibilidade clínica, que seriam reconhecidos como tal nos serviços de saúde.

As estimativas de custo-efetividade foram diferentes nos dois modelos.

A escolha do modelo pode afetar a atratividade do programa de vacinação contra varicela e o processo de decisão.

O modelo dinâmico desenvolvido captou os efeitos de imunidade de rebanho e forneceu estimativas de custo-efetividade mais atrativas.

O modelo estático não considerou os efeitos de imunidade de rebanho e subestimou o custo-efetividade do programa de vacinação contra varicela. A imunidade de rebanho exerceu um impacto nas estimativas de custo-efetividade.

A complexidade envolvida no desenvolvimento do modelo dinâmico pode não ser compatível com o tempo político do processo de tomada de decisão.

O modelo estático produziu resultados limítrofes, mas que ao serem variados na análise de sensibilidade forneceram valores próximos aos encontrados pelo modelo dinâmico.

O modelo estático se mostrou uma ferramenta relativamente fácil de usar, barata, de construção rápida e que pode ser utilizada pelos técnicos e gestores envolvidos no processo de tomada de decisão.

O modelo estático produziu estimativas mais conservadoras, enviesou os resultados contra a vacina e tornou o programa de vacinação uma estratégia menos atrativa do ponto de vista custo-efetivo.

A estimativa de custo-efetividade de programas de vacinação exige o uso de um modelo apropriado. O que é julgado como apropriado será influenciado pelo contexto da avaliação, conhecimento atual da epidemiologia da doença, disponibilidade de dados epidemiológicos, da vacina e de custos em sistemas de informação e da existência de uma equipe qualificada para construir e interpretar os resultados desses modelos.

7 ANEXOS

ANEXO A - TABELA 1, 2 e 3

Tabela 1 - Número de casos de varicela estimado pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina de 85% e cobertura vacinal de 75%, Brasil

Idade	Sem vacinação	t=1	t=2	t=3	t=4	t=5	t=6	T=7	t=8	t=9	t=10	t=11	t=12	t=13	t=14	t=15
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	204 091	126 764	101 127	44 579	6 761	18 147	31 636	24 558	17 642	17 799	55 114	36 240	9 229	4 997	22 808	36 465
2	462 181	279 880	147 440	99 652	13 663	22 207	47 761	44 302	29 160	28 067	70 276	75 966	18 762	8 056	28 024	56 126
3	556 371	387 117	144 245	77 260	11 723	24 346	49 052	42 846	28 724	28 238	75 213	70 155	17 043	8 028	30 929	57 072
4	508 070	388 321	269 697	117 130	13 518	30 485	64 349	57 254	37 838	37 091	98 384	94 062	22 230	10 433	40 517	76 160
5	356 983	275 644	229 828	165 754	15 143	28 320	63 570	59 195	39 330	38 225	101 362	98 898	22 900	10 498	41 062	79 469
6	242 329	187 755	159 267	120 335	21 081	24 376	55 931	55 008	38 294	37 586	99 491	97 896	22 407	10 093	39 237	76 731
7	160 887	124 645	105 703	81 210	15 665	34 734	50 706	45 556	33 889	34 526	92 838	92 243	20 673	9 220	35 393	69 878
8	113 240	87 833	74 065	56 194	10 916	32 620	72 059	44 352	28 366	30 642	87 819	88 162	19 612	8 556	32 531	64 683
9	78 129	60 760	50 832	38 457	7 399	21 351	56 906	59 137	25 646	24 170	74 500	77 376	17 376	7 284	27 994	55 960
10	54 575	43 088	35 121	26 675	4 927	14 074	37 177	42 932	32 522	20 456	59 169	62 802	15 057	6 472	23 617	47 125
11	38 823	30 118	24 961	18 858	3 335	9 319	24 706	27 877	24 665	26 983	45 626	48 689	12 475	5 363	20 370	40 167
12	28 080	21 643	18 741	13 021	2 920	6 204	16 960	18 453	15 881	20 341	60 590	45 805	9 051	4 598	17 218	33 292
13	20 662	16 130	13 912	8 767	2 135	4 383	11 374	12 675	10 434	12 512	51 857	59 022	7 967	3 578	13 528	29 028
14	16 538	12 695	10 914	6 892	0	4 906	7 831	9 902	7 017	9 288	32 885	40 264	11 742	2 599	10 310	23 981
15	12 719	10 133	8 615	5 471	0	3 959	5 285	7 031	4 883	6 257	22 675	25 236	8 838	3 279	8 457	18 295
16	10 920	8 457	7 142	4 603	0	3 280	6 266	4 799	4 726	4 444	18 706	20 573	6 249	2 968	13 268	15 601
17	8 229	6 713	5 654	3 708	0	2 398	5 290	1 664	3 921	2 564	12 687	14 441	3 813	680	10 288	20 035
18	6 862	5 237	4 406	2 933	0	1 735	3 928	534	1 362	3 162	8 202	9 607	3 097	1 299	7 542	14 575
19	5 026	4 329	3 635	2 449	30	1 352	3 042	456	771	2 904	5 445	6 624	1 175	1 344	3 681	11 597
20	3 889	3 230	2 705	1 836	72	964	2 150	513	576	2 538	5 288	4 172	1 196	979	1 258	9 006
21	4 502	2 828	2 359	1 610	97	813	1 804	624	540	2 202	3 813	3 436	2 576	1 082	2 572	6 235
22	2 326	2 261	1 878	1 285	98	630	1 394	622	481	1 607	2 811	2 100	1 738	0	1 268	2 863
23	1 915	1 837	1 518	1 040	92	497	1 100	584	433	1 166	2 224	1 484	2 043	0	1 719	1 735
24	2 565	1 504	1 237	848	83	397	878	525	384	857	1 813	1 254	1 748	0	3 683	1 677
25	1 248	1 178	965	661	69	303	672	437	318	611	1 419	1 059	1 206	0	3 423	0
26	1 275	967	789	541	59	244	540	373	272	463	1 161	928	838	0	2 510	0
27	1 727	776	631	432	49	192	425	307	223	347	924	778	572	0	1 659	0
28	0	645	523	358	42	157	347	259	188	272	758	663	410	0	1 122	0
29	1 755	543	439	300	36	130	288	220	160	218	629	565	303	0	774	34
30	0	450	363	248	30	106	235	184	133	174	513	471	225	0	536	123
31	1 057	384	309	211	26	90	198	158	114	143	431	401	175	0	389	160
32	113	318	256	175	22	73	163	131	94	116	351	331	134	0	280	163
33	0	270	216	148	19	62	137	111	80	96	294	279	106	0	211	153
34	904	245	196	134	17	56	123	101	72	85	264	252	91	0	173	148
35	502	202	162	110	14	46	101	83	60	69	215	206	72	0	130	126

continua...

Tabela 1 - Número de casos de varicela estimado pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina de 85% e cobertura vacinal de 75%, Brasil

continuação...

Idade	t=16	t=17	t=18	t=19	t=20	t=21	t=22	t=23	t=24	t=25	t=26	t=27	t=28	t=29	t=30
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	28 264	18 441	22 564	26 031	24 531	23 846	23 819	24 528	24 497	23 764	24 107	24 447	24 232	23 975	24 112
2	50 328	31 729	33 105	41 615	40 103	38 154	38 229	38 952	39 463	38 347	38 349	39 170	38 954	38 499	38 551
3	48 489	30 750	33 947	41 685	39 759	38 024	38 109	38 956	39 295	38 153	38 326	39 073	38 807	38 364	38 473
4	64 673	40 390	44 254	54 982	52 553	50 068	50 158	51 285	51 785	50 265	50 448	51 469	51 127	50 529	50 661
5	68 197	42 008	45 250	56 579	54 441	51 874	51 840	52 963	53 554	51 979	52 130	53 203	52 865	52 243	52 360
6	67 408	41 751	44 368	55 032	52 976	50 805	50 865	51 806	52 367	50 864	51 005	52 058	51 722	51 119	51 234
7	61 994	38 958	41 423	51 073	48 714	46 769	47 100	48 001	48 440	47 009	47 156	48 155	47 834	47 268	47 378
8	57 383	36 116	39 205	48 548	45 867	43 474	43 831	45 038	45 500	44 001	44 115	45 093	44 807	44 262	44 349
9	49 608	31 233	34 205	42 999	40 729	38 196	38 251	39 346	39 929	38 663	38 686	39 519	39 296	38 817	38 885
10	42 276	26 770	29 031	36 243	35 113	33 235	33 008	33 439	33 949	33 158	33 231	33 821	33 610	33 235	33 299
11	36 365	22 454	24 002	30 618	30 019	28 704	28 357	28 527	28 884	28 202	28 330	28 897	28 682	28 334	28 395
12	29 711	18 655	20 197	25 536	24 431	23 758	23 897	24 241	24 199	23 325	23 535	24 190	23 974	23 636	23 681
13	24 557	15 713	17 190	21 508	20 267	19 516	20 019	20 924	20 693	19 639	19 701	20 314	20 276	19 970	19 940
14	21 539	14 050	14 459	18 088	17 689	16 948	17 416	17 637	17 997	17 422	17 297	17 444	17 440	17 346	17 379
15	18 693	11 570	13 171	15 276	15 626	14 060	15 453	15 077	15 623	15 113	15 224	15 333	15 095	14 936	15 137
16	15 109	10 277	11 726	13 693	13 880	13 312	13 242	13 429	13 536	13 872	13 787	13 898	13 493	13 409	13 556
17	12 736	7 632	9 017	12 887	10 991	10 583	11 104	11 037	11 606	11 262	11 054	11 911	11 395	11 261	11 227
18	16 379	7 135	7 568	8 724	9 877	8 530	9 865	8 424	9 806	9 051	9 658	9 447	9 505	9 401	9 399
19	10 400	9 166	6 985	6 685	8 872	7 766	7 572	9 328	7 165	8 625	7 717	8 363	8 764	8 324	8 212
20	5 675	6 607	7 605	5 529	5 821	6 438	4 559	8 663	4 356	7 321	5 939	6 392	6 510	6 262	6 473
21	6 144	5 325	7 971	9 034	3 656	5 200	4 925	6 027	5 030	5 713	6 065	5 793	5 760	5 597	5 695
22	3 231	1 688	3 123	5 986	5 746	5 254	3 919	5 693	4 919	4 385	4 562	4 929	4 967	4 566	4 810
23	2 062	1 371	3 178	3 017	3 358	4 961	3 129	4 732	1 461	4 294	4 846	4 138	3 669	3 196	3 779
24	2 636	2 109	2 223	3 357	3 528	6 399	3 770	3 599	1 402	5 448	2 015	3 571	3 235	4 023	3 077
25	2 085	0	1 144	1 951	702	3 499	1 050	7 114	787	2 102	2 172	3 680	2 053	2 508	1 671
26	48	1 157	946	1 079	1 183	1 818	2 080	2 272	663	2 700	3 550	797	2 088	2 119	2 475
27	0	5 225	0	2 935	1 151	1 811	2 269	1 072	5 467	3 722	1 002	132	2 664	1 631	2 804
28	16	4 468	0	1 363	0	806	0	888	1 579	0	127	2 781	1 700	2 169	1 391
29	104	3 197	0	0	2 718	1 384	1 619	1 999	859	3 266	4 132	0	0	1 475	12
30	147	2 140	0	0	1 009	0	0	0	475	0	501	0	1 619	3 491	618
31	165	1 467	0	0	2 040	5 410	0	2 752	0	1 309	2 969	0	4 005	2 075	357
32	159	987	0	0	1 988	4 686	0	4 209	0	2 335	0	0	2 516	0	6 066
33	147	691	0	0	1 467	3 323	0	3 363	0	1 465	0	429	293	0	3 004
34	139	529	0	0	1 069	2 408	0	2 517	232	1 312	843	508	1 474	117	3 136
35	117	375	0	0	699	1 582	0	1 832	0	0	3 001	0	1 123	1 030	1 318

continua...

Tabela 1 - Número de casos de varicela estimado pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina de 85% e cobertura vacinal de 75%, Brasil

continuação...

Idade	Sem vacinação	t=1	t=2	t=3	t=4	t=5	t=6	t=7	t=8	t=9	t=10	t=11	t=12	t=13	t=14	t=15
36	378	178	142	97	13	40	88	73	52	60	188	181	61	0	106	114
37	0	142	113	77	10	32	70	59	42	47	149	144	47	0	80	92
38	732	127	101	69	9	28	62	52	37	42	132	128	41	0	67	83
39	140	113	90	61	8	25	55	46	33	37	116	113	35	0	57	74
40	253	96	77	52	7	21	47	40	28	31	99	97	30	0	47	63
41	0	83	66	45	6	18	40	34	24	27	84	82	25	0	39	54
42	0	67	54	36	5	15	32	28	20	21	69	67	20	0	31	45
43	1 156	57	46	31	4	12	27	24	17	18	58	57	17	0	26	38
44	0	51	40	28	4	11	24	21	15	16	51	50	15	0	22	34
45	0	42	33	22	3	9	20	17	12	13	42	41	12	0	18	28
46	125	37	29	20	3	8	17	15	11	11	37	36	10	1	16	25
47	853	29	23	16	2	6	14	12	8	9	29	28	8	0	12	19
48	528	26	20	14	2	5	12	10	7	8	25	25	7	0	10	17
49	0	22	17	12	2	5	10	9	6	7	21	21	6	0	9	14
50	0	19	15	10	1	4	9	8	5	6	19	18	5	0	8	13
51	0	16	12	8	1	3	7	6	4	5	15	15	4	0	6	10
52	0	13	10	7	1	3	6	5	4	4	12	12	3	0	5	8
53	184	11	9	6	1	2	5	4	3	3	11	10	3	0	4	7
54	545	10	8	5	1	2	5	4	3	3	9	9	3	0	4	7
55	0	7	6	4	1	2	3	3	2	2	7	7	2	0	3	5
56	0	7	5	4	0	1	3	3	2	2	6	6	2	0	2	4
57	457	6	4	3	0	1	3	2	2	2	5	5	1	0	2	4
58	117	4	3	2	0	1	2	2	1	1	4	4	1	0	2	3
59	0	4	3	2	0	1	2	1	1	1	3	3	1	0	1	2
60	204	3	2	2	0	1	1	1	1	1	3	3	1	0	1	2
61	0	3	2	1	0	1	1	1	1	1	3	2	1	0	1	2
62	156	2	2	1	0	0	1	1	1	1	2	2	1	0	1	1
63	0	2	1	1	0	0	1	1	1	1	2	2	0	0	1	1
64	312	2	1	1	0	0	1	1	1	1	2	2	0	0	1	1
65	3	1	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	0	1
66	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
67	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
68	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1
69	656	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
70	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	2 915 294	2 096 084	1 430 791	904 523	130 128	293 213	624 955	564 247	389 544	396 598	1 096 954	1 083 617	263 492	111 412	449 064	849 438

continua...

Tabela 1 - Número de casos de varicela estimado pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina de 85% e cobertura vacinal de 75%, Brasil

conclusão...

Idade	t=16	t=17	t=18	t=19	t=20	t=21	t=22	t=23	t=24	t=25	t=26	t=27	t=28	t=29	t=30
36	104	289	0	0	493	1 121	0	1 341	0	0	4 578	0	901	501	0
37	83	206	0	0	322	732	0	876	0	0	4 124	1 799	0	1 146	0
38	74	166	0	0	240	545	0	645	0	0	3 357	639	0	4 274	0
39	65	136	0	0	182	412	0	480	0	0	2 392	206	0	0	2 459
40	56	108	0	0	135	307	0	350	0	0	1 588	194	0	0	8 104
41	48	87	1	0	103	232	0	258	0	0	1 056	215	0	0	6 485
42	39	67	3	0	76	170	0	185	0	0	681	200	0	0	4 484
43	33	54	4	0	59	132	0	140	0	0	468	179	0	0	3 008
44	29	46	4	2	49	108	0	112	0	0	344	158	0	0	2 072
45	24	36	4	3	37	82	0	83	0	0	236	126	0	0	1 317
46	21	31	4	4	32	69	0	69	2	0	181	108	0	0	935
47	17	24	4	4	24	51	0	50	2	0	125	81	0	0	596
48	15	21	3	4	20	43	0	41	2	0	98	68	0	0	432
49	12	17	3	4	16	35	0	33	2	0	75	56	0	0	310
50	11	15	3	4	14	30	0	28	2	0	61	47	0	0	235
51	9	12	2	3	11	23	0	22	2	0	46	37	0	0	168
52	7	9	2	3	9	18	0	17	2	0	34	29	0	0	119
53	6	8	2	2	8	15	0	14	2	0	29	25	0	0	94
54	6	7	2	2	7	14	0	13	2	0	24	22	0	0	77
55	4	5	1	2	5	10	0	9	1	0	17	16	0	0	52
56	4	5	1	2	4	9	0	8	1	0	15	14	0	0	44
57	3	4	1	1	4	7	0	7	1	0	12	11	0	0	35
58	2	3	1	1	3	5	0	5	1	0	9	8	0	0	25
59	2	2	1	1	2	5	0	4	1	0	7	7	0	0	20
60	2	2	1	1	2	4	0	3	1	0	6	6	0	0	16
61	2	2	1	1	2	3	0	3	1	0	5	5	0	0	14
62	1	1	0	1	1	3	0	2	0	0	4	4	0	0	10
63	1	1	0	1	1	2	0	2	0	0	3	3	0	0	9
64	1	1	0	1	1	2	0	2	0	0	3	3	0	0	8
65	1	1	0	0	1	2	0	1	0	0	2	2	0	0	6
66	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	2	2	0	0	5
67	1	1	0	0	1	1	0	1	0	0	2	2	0	0	4
68	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	3
69	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	3
70	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	2
Total	747 665	493 503	517 907	642 098	624 438	616 795	589 456	634 480	605 545	608 086	625 170	613 230	616 457	611 110	644 062

Tabela 2 - Número estimado de casos de varicela pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina = 85% e cobertura vacinal de 80%, Brasil

Idade	Sem vacinação	t=1	t=2	t=3	t=4	t=5	t=6	t=7	t=8	t=9	t=10	t=11	t=12	t=13	t=14	t=15
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	204 091	122 223	94 037	40 636	4 807	1 543	9 392	13 030	11 192	7 714	46 513	30 437	5 468	955	241	4 297
2	462 181	272 302	131 338	89 562	10 100	2 558	10 643	20 333	18 087	13 207	52 095	64 370	11 711	1 987	462	4 636
3	556 371	378 262	124 460	63 943	7 893	2 348	11 538	19 561	17 068	12 223	55 610	55 594	9 751	1 699	413	5 124
4	508 070	380 249	252 502	104 681	9 224	3 076	15 476	26 955	23 479	16 782	74 796	77 019	13 098	2 329	552	6 946
5	356 983	270 074	218 677	157 847	11 370	2 829	15 771	28 780	25 474	18 191	79 996	84 075	13 952	2 395	554	7 424
6	242 329	183 997	151 851	114 820	16 830	3 114	14 444	27 548	25 677	18 670	82 281	87 064	14 133	2 358	604	7 300
7	160 887	122 169	100 811	77 619	12 384	4 476	12 159	23 495	23 460	17 714	80 114	85 981	13 566	2 250	563	6 763
8	113 240	86 082	70 637	53 670	8 625	3 969	19 651	22 658	19 959	16 046	78 457	85 240	13 508	2 232	370	6 443
9	78 129	59 549	48 460	36 719	5 870	2 342	17 190	33 742	19 183	12 868	68 718	77 010	12 420	1 708	574	5 916
10	54 575	42 232	33 459	25 470	3 884	1 480	11 374	25 843	26 042	11 811	55 889	64 040	10 967	1 737	668	4 671
11	38 823	29 527	23 763	17 995	2 606	1 100	7 533	16 669	19 951	16 720	42 043	49 733	9 269	1 470	455	4 159
12	28 080	21 226	17 902	12 388	2 409	702	5 373	10 833	12 703	12 438	63 193	50 544	6 751	1 618	67	3 427
13	20 662	15 816	13 285	8 294	1 762	283	3 298	7 368	8 335	7 443	57 261	69 714	6 580	1 150	0	3 798
14	16 538	12 447	10 417	6 513	0	1 842	1 856	6 205	5 489	5 469	34 927	46 547	10 757	277	239	2 935
15	12 719	9 933	8 217	5 170	0	1 549	877	4 285	3 735	3 633	23 814	28 578	7 669	494	653	2 153
16	10 920	8 288	6 807	4 353	0	1 339	2 673	2 658	3 796	2 609	20 126	23 429	5 222	789	2 292	1 029
17	8 229	6 578	5 386	3 508	0	965	2 646	106	3 195	1 242	13 603	16 428	3 286	0	547	1 209
18	6 862	5 131	4 194	2 776	0	663	1 979	0	921	2 026	8 493	10 717	2 724	187	696	1 799
19	5 026	4 241	3 459	2 318	0	478	1 471	0	454	2 139	5 600	7 324	834	638	0	1 707
20	3 889	3 164	2 573	1 739	0	313	980	0	344	2 061	5 427	4 720	918	487	0	2 743
21	4 502	2 769	2 243	1 524	34	242	774	37	335	1 800	3 866	3 777	2 332	749	623	2 049
22	2 326	2 215	1 785	1 217	48	174	566	146	312	1 288	2 840	2 346	1 610	0	0	2
23	1 915	1 799	1 443	985	52	128	427	192	292	905	2 238	1 667	1 945	0	493	0
24	2 565	1 473	1 175	803	50	96	328	203	266	640	1 817	1 397	1 667	0	2 784	0
25	1 248	1 153	916	626	44	70	243	184	224	439	1 418	1 167	1 142	0	2 752	0
26	1 275	947	750	512	39	54	191	166	194	320	1 158	1 014	785	0	1 979	0
27	1 727	760	599	409	33	41	147	142	160	233	920	844	529	0	1 250	0
28	0	632	496	339	29	33	119	123	136	178	754	717	374	0	795	0
29	1 755	532	417	284	25	26	97	106	116	139	624	609	274	0	509	0
30	0	441	345	235	21	21	78	90	97	109	509	506	201	0	324	0
31	1 057	376	293	200	18	17	66	78	83	89	427	430	154	0	216	0
32	113	311	243	165	16	14	53	65	69	70	348	354	117	0	142	0
33	0	264	205	140	13	12	44	56	58	58	290	298	92	0	98	0
34	904	240	186	127	12	10	40	51	53	51	260	269	78	0	73	0
35	502	198	153	104	10	8	32	42	44	41	212	220	61	0	51	0

continua...

Tabela 2 - Número estimado de casos de varicela pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina = 85% e cobertura vacinal de 80%, Brasil

continuação...

Idade	t=16	t=17	t=18	t=19	t=20	t=21	t=22	t=23	t=24	t=25	t=26	t=27	t=28	t=29	t=30
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	18 558	18 023	12 316	10 053	9 944	12 259	13 547	12 850	11 579	11 023	11 842	12 533	12 412	11 922	11 688
2	22 746	31 028	20 150	16 040	15 157	17 915	20 803	20 232	18 295	17 083	17 860	19 232	19 283	18 585	18 072
3	23 761	28 694	18 762	15 125	14 570	17 483	19 942	19 199	17 337	16 308	17 220	18 434	18 392	17 702	17 266
4	32 430	39 684	25 610	20 570	19 828	23 836	27 272	26 243	23 667	22 243	23 482	25 177	25 124	24 169	23 561
5	35 116	43 444	27 735	22 075	21 180	25 553	29 387	28 299	25 475	23 892	25 216	27 086	27 050	26 010	25 331
6	35 805	44 948	28 621	22 621	21 516	25 832	29 877	28 878	25 997	24 332	25 638	27 562	27 558	26 510	25 803
7	33 903	43 423	27 899	22 014	20 739	24 717	28 607	27 738	25 037	23 413	24 627	26 475	26 485	25 497	24 817
8	31 728	41 181	27 274	21 751	20 373	24 129	27 670	26 765	24 282	22 757	23 933	25 695	25 682	24 736	24 094
9	27 841	36 339	24 353	19 690	18 749	22 120	25 131	24 198	21 916	20 580	21 702	23 297	23 260	22 387	21 814
10	23 837	31 434	21 016	16 950	16 707	19 744	22 473	21 536	19 328	18 016	19 102	20 571	20 559	19 769	19 229
11	20 596	26 742	17 806	14 569	14 381	17 404	20 058	19 075	16 952	15 747	16 652	18 003	18 033	17 321	16 827
12	18 049	22 657	14 848	12 502	11 829	14 705	17 207	16 514	14 680	13 582	14 152	15 311	15 372	14 819	14 405
13	15 105	19 703	12 966	10 375	9 691	12 432	14 437	14 365	12 995	11 829	12 229	13 116	13 146	12 759	12 427
14	12 045	17 539	11 578	8 544	8 868	10 752	12 534	12 432	11 538	10 520	11 017	11 662	11 648	11 181	10 948
15	10 861	14 346	10 605	7 701	7 749	8 817	11 352	10 575	10 050	9 383	9 862	10 324	10 399	9 853	9 620
16	9 707	12 792	8 942	6 943	7 113	8 282	10 007	9 540	8 571	8 592	8 960	9 658	9 535	8 996	8 636
17	7 508	9 501	6 893	7 162	5 521	6 700	8 658	7 267	7 303	7 492	7 080	8 248	8 317	7 628	7 456
18	11 035	9 430	6 312	3 800	5 465	5 519	7 336	5 899	6 490	5 446	6 368	6 672	6 970	6 423	6 330
19	8 162	13 410	6 558	2 788	4 890	5 122	5 369	7 287	4 580	5 175	5 290	5 596	6 110	6 210	5 445
20	2 678	9 359	6 756	2 926	3 114	4 368	2 482	7 561	2 281	4 551	4 252	4 421	4 188	4 956	4 012
21	3 949	6 761	6 494	6 097	831	3 379	3 632	4 775	2 737	3 627	4 201	3 957	4 293	4 179	3 571
22	2 048	2 763	2 386	3 130	2 508	4 262	2 856	4 458	3 111	2 960	3 252	3 148	3 351	3 292	3 371
23	1 203	1 878	2 579	1 617	1 469	2 138	2 777	3 911	92	3 177	3 340	2 534	3 145	2 733	1 686
24	1 893	2 596	1 641	2 343	1 882	5 223	3 409	2 820	0	4 560	837	2 427	2 255	3 055	1 654
25	1 530	303	610	1 154	0	2 760	0	7 569	0	1 817	1 446	2 189	1 413	2 574	360
26	0	1 319	717	527	628	966	1 891	1 851	0	2 111	3 166	0	2 008	1 566	1 062
27	0	5 456	0	2 443	710	1 231	2 084	627	4 844	3 123	539	0	2 073	634	2 326
28	0	4 656	0	1 001	0	508	0	748	1 009	0	25	2 569	1 095	1 170	1 368
29	0	3 338	0	0	2 443	1 111	1 473	1 896	357	2 637	3 793	0	0	599	293
30	0	2 245	0	0	800	0	0	0	306	0	44	0	1 202	3 154	899
31	7	1 549	0	0	1 838	5 188	0	2 789	0	1 037	3 073	0	3 620	1 940	183
32	34	1 049	0	0	1 825	4 507	0	4 117	0	2 414	0	0	2 798	0	4 673
33	45	739	0	0	1 337	3 181	0	3 321	0	1 402	0	527	0	0	2 806
34	50	570	0	0	958	2 287	0	2 462	140	1 221	794	332	1 418	0	3 231
35	47	406	0	0	613	1 489	0	1 785	0	0	3 121	0	1 057	979	1 275

continua...

Tabela 2 - Número estimado de casos de varicela pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina = 85% e cobertura vacinal de 80%, Brasil

continuação...

Idade	Sem vacinação	t=1	t=2	t=3	t=4	t=5	t=6	t=7	t=8	t=9	t=10	t=11	t=12	t=13	t=14	t=15
36	378	174	135	92	9	7	28	37	38	35	185	193	52	0	38	0
37	0	139	107	73	7	6	22	30	31	28	147	153	40	0	27	0
38	732	124	96	65	7	5	20	27	27	24	130	136	34	0	21	0
39	140	110	85	58	6	4	17	24	24	21	115	120	30	0	17	0
40	253	94	73	49	5	4	15	20	21	18	98	102	25	0	13	0
41	0	81	62	42	4	3	13	18	18	15	83	87	21	0	10	0
42	0	66	51	34	4	3	10	14	14	12	67	71	17	0	7	0
43	1 156	56	43	29	3	2	9	12	12	10	57	60	14	0	6	0
44	0	50	38	26	3	2	8	11	11	9	50	53	12	0	5	1
45	0	41	31	21	2	2	6	9	9	7	41	43	10	0	4	1
46	125	36	28	19	2	1	5	8	8	6	36	38	9	0	3	1
47	853	29	22	15	2	1	4	6	6	5	28	30	7	0	2	1
48	528	25	19	13	1	1	4	5	5	4	25	26	6	0	2	1
49	0	21	16	11	1	1	3	5	5	4	21	22	5	0	1	1
50	0	19	14	10	1	1	3	4	4	3	18	19	4	0	1	1
51	0	15	12	8	1	1	2	3	3	3	15	16	3	0	1	1
52	0	12	9	6	1	0	2	3	3	2	12	13	3	0	1	1
53	184	11	8	6	1	0	2	2	2	2	10	11	2	0	1	0
54	545	10	7	5	1	0	1	2	2	2	9	10	2	0	1	0
55	0	7	5	4	0	0	1	2	1	1	7	7	2	0	0	0
56	0	7	5	3	0	0	1	1	1	1	6	7	1	0	0	0
57	457	6	4	3	0	0	1	1	1	1	5	5	1	0	0	0
58	117	4	3	2	0	0	1	1	1	1	4	4	1	0	0	0
59	0	4	3	2	0	0	1	1	1	1	3	4	1	0	0	0
60	204	3	2	2	0	0	0	1	1	0	3	3	1	0	0	0
61	0	3	2	1	0	0	0	1	1	0	2	3	1	0	0	0
62	156	2	2	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
63	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
64	312	2	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
65	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
66	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
67	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
68	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
69	656	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
70	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	2 915 294	2 048 757	1 334 374	838 297	98 272	37 959	169 710	291 997	271 236	207 584	967 824	1 035 425	184 251	27 510	22 198	86 542

continua...

Tabela 2 - Número estimado de casos de varicela pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina = 85% e cobertura vacinal de 80%, Brasil

conclusão...

Idade	t=16	t=17	t=18	t=19	t=20	t=21	t=22	t=23	t=24	t=25	t=26	t=27	t=28	t=29	t=30
36	44	315	0	0	422	1 043	0	1 301	0	0	4 602	0	666	509	0
37	36	225	0	0	269	674	0	845	0	0	4 138	1 719	0	1 315	0
38	33	183	0	0	195	496	0	618	0	0	3 366	569	0	4 228	0
39	30	150	0	0	144	371	0	457	0	0	2 399	147	0	0	2 293
40	26	120	0	0	104	273	0	331	0	0	1 594	146	0	0	8 225
41	23	97	0	0	77	205	0	243	0	0	1 061	175	0	0	6 571
42	19	75	0	0	56	149	0	173	0	0	684	169	0	0	4 542
43	16	61	0	0	43	114	0	130	0	0	471	153	0	0	3 052
44	14	52	0	0	34	93	0	104	0	0	346	137	0	0	2 108
45	12	41	0	0	26	70	0	77	0	0	238	108	0	0	1 344
46	11	35	0	0	21	58	0	63	0	0	183	93	0	0	958
47	8	27	0	0	16	43	0	46	0	0	126	70	0	0	612
48	7	23	0	0	13	36	0	38	0	0	99	59	0	0	446
49	6	19	0	0	11	29	0	30	0	0	76	48	0	0	320
50	6	17	0	0	9	25	0	25	0	0	62	41	0	0	244
51	5	13	0	0	7	19	0	20	0	0	46	32	0	0	174
52	4	10	0	0	6	15	0	15	0	0	35	25	0	0	124
53	3	9	0	0	5	13	0	13	0	0	29	21	0	0	98
54	3	8	0	0	4	11	0	11	0	0	25	18	0	0	81
55	2	6	0	0	3	8	0	8	0	0	17	13	0	0	55
56	2	5	0	0	3	7	0	7	0	0	15	12	0	0	46
57	2	4	0	0	2	6	0	6	0	0	12	10	0	0	36
58	1	3	0	0	2	4	0	4	0	0	9	7	0	0	26
59	1	3	0	0	1	4	0	4	0	0	7	6	0	0	21
60	1	2	0	0	1	3	0	3	0	0	6	5	0	0	17
61	1	2	0	0	1	3	0	3	0	0	5	4	0	0	14
62	1	2	0	0	1	2	0	2	0	0	4	3	0	0	11
63	1	1	0	0	1	2	0	2	0	0	3	3	0	0	9
64	1	1	0	0	1	2	0	2	0	0	3	3	0	0	9
65	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	2	2	0	0	6
66	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	2	2	0	0	5
67	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	2	1	0	0	4
68	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	4
69	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	3
70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
Total	412 594	550 819	351 432	282 512	276 702	349 701	372 274	394 168	320 948	322 050	353 787	350 562	359 918	349 359	368 000

Tabela 3 - Número estimado de casos de varicela pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina de 85% e cobertura vacinal de 85%, Brasil

Idade	Sem															
	vacinação	t=1	t=2	t=3	t=4	t=5	t=6	t=7	t=8	t=9	t=10	t=11	t=12	t=13	t=14	t=15
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	204 091	117 816	86 899	36 930	3 667	539	136	42	12	3	26 943	18 630	3 277	438	56	8
2	462 181	265 322	115 990	80 021	7 791	1 078	257	80	23	6	26 724	38 119	6 985	941	120	17
3	556 371	369 800	105 889	51 781	5 498	845	212	66	19	5	28 373	30 767	5 404	730	95	13
4	508 070	372 292	235 152	92 874	6 516	1 173	274	93	27	8	39 530	44 190	7 555	1 051	127	18
5	356 983	264 569	207 023	149 716	8 905	1 055	263	112	31	8	44 011	50 269	8 408	1 117	123	22
6	242 329	180 281	144 067	109 156	14 084	1 457	297	48	49	10	46 896	54 167	8 899	1 146	165	0
7	160 887	119 720	95 679	73 918	10 345	2 100	576	64	220	0	47 114	55 238	8 892	1 132	149	0
8	113 240	84 349	67 043	51 080	7 198	1 917	743	0	8	0	47 295	56 194	9 118	1 203	66	45
9	78 129	58 351	45 975	34 936	4 919	979	0	412	555	26	42 397	51 664	8 563	900	190	207
10	54 575	41 386	31 722	24 236	3 232	555	313	28	0	0	35 144	43 628	7 734	974	284	0
11	38 823	28 943	22 510	17 112	2 152	495	172	0	182	0	25 724	34 309	6 545	812	164	0
12	28 080	20 814	17 026	11 741	2 088	291	278	121	0	541	43 622	37 161	4 808	1 002	0	6
13	20 662	15 507	12 631	7 814	1 523	0	0	26	192	0	42 267	54 610	5 080	726	0	503
14	16 538	12 201	9 899	6 130	0	1 621	0	901	0	72	25 544	36 641	9 229	0	54	44
15	12 719	9 736	7 802	4 866	0	1 369	0	375	0	91	16 968	22 514	6 240	37	556	0
16	10 920	8 122	6 458	4 100	0	1 195	1 312	0	510	0	14 694	18 276	4 323	380	2 121	0
17	8 229	6 445	5 106	3 306	0	858	1 642	0	745	0	9 759	12 498	2 692	0	546	0
18	6 862	5 027	3 974	2 618	0	582	1 244	0	0	441	6 013	8 132	2 242	93	517	0
19	5 026	4 154	3 276	2 186	0	412	880	0	0	1 171	3 521	5 534	441	649	0	565
20	3 889	3 099	2 436	1 640	0	264	541	0	0	1 428	4 111	3 308	676	447	0	1 858
21	4 502	2 712	2 123	1 438	0	200	387	0	0	1 267	2 860	2 775	2 124	659	601	1 357
22	2 326	2 169	1 689	1 148	17	140	254	0	0	866	2 061	1 580	1 483	0	0	0
23	1 915	1 761	1 365	929	26	100	172	0	0	559	1 612	1 059	1 847	0	452	0
24	2 565	1 442	1 112	758	30	74	119	0	0	354	1 303	900	1 588	0	2 791	0
25	1 248	1 129	866	591	28	53	81	0	0	213	1 012	776	1 080	0	2 753	0
26	1 275	928	709	483	26	40	58	0	0	134	823	691	734	0	1 981	0
27	1 727	744	566	386	23	30	42	0	0	84	651	585	488	0	1 252	0
28	0	619	469	319	20	23	31	0	0	55	532	503	341	0	796	0
29	1 755	521	394	268	18	19	24	0	0	37	439	430	245	0	510	0
30	0	432	326	222	15	15	19	0	0	25	357	359	178	0	325	0
31	1 057	368	277	188	14	12	15	0	0	17	299	307	135	0	217	0
32	113	305	229	156	11	10	12	0	0	12	243	253	101	0	143	0
33	0	258	194	132	10	8	9	0	0	8	202	213	79	0	98	0
34	904	235	176	119	9	7	8	0	0	7	181	193	66	0	74	0
35	502	194	145	98	8	6	6	0	0	5	148	158	52	0	51	0

continua...

Tabela 3 - Número estimado de casos de varicela pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina de 85% e cobertura vacinal de 85%, Brasil

continuação...

Idade	t=16	t=17	t=18	t=19	t=20	t=21	t=22	t=23	t=24	t=25	t=26	t=27	t=28	t=29	t=30
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
5	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
6	9	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
7	107	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
8	23	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
9	0	0	117	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
10	0	53	71	0	14	5	1	0	0	0	0	0	0	0	1
11	67	0	45	0	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
12	0	28	0	144	0	49	0	0	0	0	0	0	0	0	1
13	0	0	384	0	0	51	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	99	266	0	167	0	74	0	0	1	0	0	0	0	0
15	50	22	96	35	0	0	154	0	22	5	1	0	0	0	0
16	126	405	0	0	186	0	242	0	0	247	0	0	0	0	0
17	203	0	0	480	61	0	429	0	0	162	0	23	7	1	0
18	0	0	777	0	428	0	87	0	78	0	41	0	0	0	0
19	0	0	1 521	0	424	280	0	799	0	96	33	0	158	7	0
20	0	1 070	193	0	43	279	0	1 628	0	661	0	45	0	0	12
21	195	1 199	1 336	1 251	0	0	0	377	0	224	287	0	190	0	0
22	0	0	0	0	0	2 047	0	1 155	0	0	366	0	0	0	35
23	0	0	285	0	0	0	50	1 085	0	260	719	0	13	0	0
24	735	849	284	719	505	1 943	0	285	0	1 857	0	49	72	162	0
25	734	0	0	0	0	1 193	0	4 294	0	230	0	112	0	200	0
26	0	415	66	0	0	108	0	0	0	949	1 358	0	266	304	0
27	0	4 624	0	2 014	162	572	1 116	0	3 157	1 613	0	0	618	0	623
28	0	3 971	0	677	0	0	0	0	0	0	0	1 239	223	0	103
29	0	2 796	0	0	2 206	698	937	1 470	0	1 683	2 783	0	0	0	0
30	0	1 823	0	0	568	0	0	0	0	0	0	0	0	2 824	220
31	0	1 211	0	0	1 617	4 947	0	2 416	0	609	2 596	0	3 400	0	0
32	0	787	0	0	1 651	4 309	0	3 887	0	2 071	0	0	2 446	0	3 385
33	0	531	0	0	1 198	3 020	0	3 118	0	1 154	0	149	0	0	2 170
34	0	391	0	0	839	2 150	0	2 280	0	1 107	587	224	1 031	0	2 917
35	0	267	0	0	522	1 383	0	1 643	0	0	2 916	0	852	771	1 029

continua...

Tabela 3 - Número estimado de casos de varicela pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina de 85% e cobertura vacinal de 85%, Brasil

continuação...

Idade	Sem vacinação	t=1	t=2	t=3	t=4	t=5	t=6	t=7	t=8	t=9	t=10	t=11	t=12	t=13	t=14	t=15
36	378	170	127	86	7	5	5	0	0	3	128	138	43	0	39	0
37	0	136	101	69	6	4	4	0	0	2	102	110	33	0	27	0
38	732	121	90	61	5	3	4	0	0	2	90	98	28	0	21	0
39	140	108	80	54	4	3	3	0	0	1	79	86	24	0	17	0
40	253	92	69	47	4	2	3	0	0	1	67	74	20	0	13	0
41	0	79	59	40	3	2	2	0	0	1	57	63	17	0	10	0
42	0	65	48	32	3	2	2	0	0	1	46	51	14	0	8	0
43	1 156	55	41	28	2	1	1	0	0	0	39	43	11	0	6	0
44	0	49	36	24	2	1	1	0	0	0	35	38	10	0	5	0
45	0	40	29	20	2	1	1	0	0	0	28	31	8	0	4	0
46	125	36	26	18	2	1	1	0	0	0	25	28	7	0	3	0
47	853	28	21	14	1	1	1	0	0	0	19	22	5	0	2	0
48	528	25	18	12	1	1	1	0	0	0	17	19	5	0	2	0
49	0	21	15	10	1	0	0	0	0	0	14	16	4	0	2	0
50	0	18	14	9	1	0	0	0	0	0	13	14	3	0	1	0
51	0	15	11	7	1	0	0	0	0	0	10	11	3	0	1	0
52	0	12	9	6	1	0	0	0	0	0	8	9	2	0	1	0
53	184	11	8	5	0	0	0	0	0	0	7	8	2	0	1	0
54	545	10	7	5	0	0	0	0	0	0	6	7	2	0	1	0
55	0	7	5	3	0	0	0	0	0	0	5	5	1	0	0	0
56	0	6	5	3	0	0	0	0	0	0	4	5	1	0	0	0
57	457	5	4	3	0	0	0	0	0	0	3	4	1	0	0	0
58	117	4	3	2	0	0	0	0	0	0	3	3	1	0	0	0
59	0	4	3	2	0	0	0	0	0	0	2	3	1	0	0	0
60	204	3	2	1	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	0
61	0	3	2	1	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0
62	156	2	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
63	0	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
64	312	2	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
65	3	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
66	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
67	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
68	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
69	656	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
70	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	2 915 294	2 002 882	1 238 036	773 966	78 220	19 549	10 410	2 368	2 574	7 465	590 193	687 527	127 902	14 433	17 543	4 664

continua...

Tabela 3 -Número estimado de casos de varicela pelo modelo matemático dinâmico sem vacinação e com vacinação ao ano, com horizonte temporal de 30 anos, eficácia da vacina de 85% e cobertura vacinal de 85%, Brasil

conclusão....

Idade	t=16	t=17	t=18	t=19	t=20	t=21	t=22	t=23	t=24	t=25	t=26	t=27	t=28	t=29	t=30
36	0	199	0	0	347	957	0	1 185	0	0	4 454	0	567	230	0
37	0	137	0	0	212	610	0	759	0	0	4 029	1 671	0	1 160	0
38	0	107	0	0	147	443	0	547	0	0	3 274	529	0	4 175	0
39	0	85	0	0	104	327	0	398	0	0	2 322	114	0	0	2 224
40	0	65	0	0	72	238	0	283	0	0	1 530	119	0	0	8 128
41	0	51	0	0	51	176	0	204	0	0	1 008	154	0	0	6 514
42	0	38	0	0	35	126	0	143	0	0	643	153	0	0	4 501
43	0	30	0	0	25	96	0	106	0	0	437	140	0	0	3 021
44	0	25	0	0	19	77	0	83	0	0	317	126	0	0	2 082
45	0	19	0	0	14	57	0	60	0	0	215	100	0	0	1 325
46	0	16	0	0	11	47	0	49	0	0	163	86	0	0	941
47	0	12	0	0	8	35	0	35	0	0	111	64	0	0	599
48	0	10	0	0	6	28	0	28	0	0	86	54	0	0	435
49	0	8	0	0	5	23	0	22	0	0	65	44	0	0	312
50	0	7	0	0	4	19	0	18	0	0	52	37	0	0	237
51	0	6	0	0	3	15	0	14	0	0	39	29	0	0	169
52	0	4	0	0	2	11	0	11	0	0	29	22	0	0	119
53	0	4	0	0	2	10	0	9	0	0	24	19	0	0	94
54	0	3	0	0	2	8	0	8	0	0	20	17	0	0	77
55	0	2	0	0	1	6	0	6	0	0	14	12	0	0	52
56	0	2	0	0	1	5	0	5	0	0	12	10	0	0	44
57	0	2	0	0	1	4	0	4	0	0	10	9	0	0	35
58	0	1	0	0	1	3	0	3	0	0	7	6	0	0	25
59	0	1	0	0	0	3	0	2	0	0	6	5	0	0	20
60	0	1	0	0	0	2	0	2	0	0	5	4	0	0	16
61	0	1	0	0	0	2	0	2	0	0	4	4	0	0	14
62	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	3	3	0	0	10
63	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	3	2	0	0	8
64	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	3	2	0	0	8
65	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2	2	0	0	6
66	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	5
67	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	1	0	0	4
68	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3
69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3
70	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	2
Total	2 266	21 387	5 445	5 322	11 696	26 369	3 090	28 430	3 258	12 929	30 581	5 386	9 843	9 838	41 537

8 REFERÊNCIAS*

American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update *Pediatrics*. 2000;105(1 Pt 1):136-41.

Afonja, AS. Rapid assessment methodologies: Application to health and nutrition programmes in Africa. In: Scrimshaw NS, Gleason GR, editors. *Rapid assessment procedures - qualitative methodologies for planning and evaluation of health related programs*. Boston: International Nutrition Foundation for Developing Countries; 1992.

Amaku M, Coutinho FA, Azevedo RS, Burattini MN, Lopez LF, Massad E. Vaccination against rubella: analysis of the temporal evolution of the age-dependent force of infection and the effects of different contact patterns. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2003;67(5 Pt 1):051907.

Anderson RM, May RM. *Infections diseases in humans: dynamics and control*. Oxford: Oxford University Press; 1991.

Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, Guyatt GH, Harbour RT, Haugh MC, Henry D, Hill S, Jaeschke R, Leng G, Liberati A, Magrini N, Mason J, Middleton P, Mrukowicz J, O'Connell D, Oxman AD, Phillips B, Schunemann HJ, Edejer TT, Varonen H, Vist GE, Williams JW Jr, Zaza S. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328(7454):1490.

Banz K, Wagenpfeil S, Neiss A, Goertz A, Staginnus U, Vollmar J, Wutzler P. The cost-effectiveness of routine childhood varicella vaccination in Germany. *Vaccine*. 2003;21(11-12):1256-67.

Beck JR, Pauker SG. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making*. 1983;3(4):419-58.

Beutels P, Clara R, Tormans G, Van Doorslaer E, Van Damme P. Costs and benefits of routine varicella vaccination in German children. *J Infect Dis*. 1996;174(Suppl 3):S335-41.

Beutels P, Edmunds WJ, Antonanzas F, De Wit GA, Evans D, Feilden R, Fendrick AM, Ginsberg GM, Glick HA, Mast E, Pechevis M, Van Doorslaer EK, Van Hout

* De acordo com:

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias / elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. - São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação – SBD/FMUSP, 2005.

BA. Economic evaluation of vaccination programmes: a consensus statement focusing on viral hepatitis. *Pharmacoeconomics*. 2002;20(1):1-7.

Beutels P, Scuffham PA, MacIntyre CR. Funding of drugs: do vaccines warrant a different approach? *Lancet Infect Dis*. 2008;8(11):727-33.

Beutels P, Van Doorslaer E, Van Damme P, Hall, J. Methodological issues and new developments in the economic evaluation of vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2003;2(5):649-60.

Boelle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect*. 2002;129(3):599-606.

Bonanni P, Boccalini S, Bechini A, Banz K. Economic evaluation of varicella vaccination in Italian children and adolescents according to different intervention strategies: The burden of uncomplicated hospitalised cases. *Vaccine*. 2008;26(4):5619-26.

Bos JM, Postma MJ, Annemans L. Discounting health effects in pharmacoeconomic evaluations: current controversies. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(7):639-49.

Brasil. Presidência da República. Ministério da Saúde. Portaria n.2590, de 23 de novembro de 2004.

Briggs A, Claxton K, Sculpher M. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press; 2007. p.237.

Brisson M, Edmunds WJ. Economic evaluation of vaccination programs: the impact of herd-immunity. *Med Decis Making*. 2003a;23(1):76-82.

Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J Med Virol*. 2003b;70(Suppl 1):S9-14.

Brisson M, Edmunds WJ. Impact of model, methodological, and parameter uncertainty in the economic analysis of vaccination programs. *Med Decis Making*. 2006;26(5):434-46.

Brisson M, Edmunds WJ. The cost-effectiveness of varicella vaccination in Canada. *Vaccine* 2002;20(7-8):1113-25

Brisson M, Edmunds WJ. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility analysis. *Arch Dis Child*. 2003c;88(10):862-9.

Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ. Varicella vaccination: impact of vaccine efficacy on the epidemiology of VZV. *J Med Virol*. 2003;70(Suppl 1):S31-7.

Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Analysis of varicella vaccine breakthrough rates: implications for the effectiveness of immunization programmes. *Vaccine*. 2000a;18(25):2775-8.

Brisson M, Edmunds WJ, Gay NJ, Law B, De Serres G. Modelling the impact of immunization on the epidemiology of varicella zoster virus. *Epidemiol Infect*. 2000b;125(3):651-69.

Brisson M, Edmunds WJ, Law B, Gay NJ, Walld R, Brownell M, Roos L, De Serres G. Epidemiology of varicella zoster virus infection in Canada and the United Kingdom. *Epidemiol Infect*. 2001;127(2):305-14.

Brouwer WB, Koopmanschap MA, Rutten FF. Productivity costs measurement through quality of life? A response to the recommendation of the Washington Panel. *Health Econ*. 1997;6(3):253-9.

Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, Prince RL, Sheldon TA, Szucs T, Vray M. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ*. 1997;6(3):217-27.

Caetano R, Vianna CM de Mello, Thuler LCS, Girianelli VR. Custo-efetividade no diagnóstico precoce do câncer de colo uterino no Brasil. *Rev Saúde Coletiva*. 2006;16(1):99-118.

Clemens SAC, Azevedo T, Fonseca JC, Silva AMC, Silveira TR, Clemens R. Soroepidemiologia da varicela no Brasil. Resultados de um estudo prospectivo transversal. *J pediatr*. 1999;75(6):433-441.

Costa JM. *Estudo soroepidemiológico da infecção pelo vírus varicela-zoster em duas comunidades da grande São Paulo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1995.

Coudeville L, Brunot, A, Giaquinto C, Lucioni C, Dervaux B. Varicella vaccination in Italy: an economic evaluation of different scenarios. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(13):839-55.

Coudeville L, Brunot, A, Szucs TD, Dervaux B. The economic value of childhood varicella vaccination in France and Germany. *Value Health*. 2005;8(3):209-22.

Coudeville L, Parea F, Lebrun T, Saily J. The value of varicella vaccination in healthy children: cost-benefit analysis of the situation in France. *Vaccine*. 1999;17(2):142-51.

CPI, Consumer Price Index. United States Department of Labor. Bureau of Labor Statistics. [cited 2008 Nov 21]. Available from: <http://www.bls.gov/cpi/home.htm>

De Azevedo Neto RS, Silveira AS, Nokes DJ, Yang HM, Passos SD, Cardoso MR, Massad E. Rubella seroepidemiology in a non-immunized population of Sao Paulo State, Brazil. *Epidemiol Infect.* 1994;113(1):161-73.

De Wals P, Blackburn M, Guay M, Bravo G, Blanchette D, Douville-Fradet M. Burden of chickenpox on families: A study in Quebec. *Can J Infect Dis.* 2001;12(1):27-32.

Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost-effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Econ.* 2004;13(5):437-52.

Diez Domingo J, Ridao M, Latour J, Ballester A, Morant A. A cost benefit analysis of routine varicella vaccination in Spain. *Vaccine.* 1999;17(11-12):1306-11.

Drummond M, Chevat C, Lothgren M. Do we fully understand the economic value of vaccines? *Vaccine.* 2007;25(32):5945-57.

Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ.* 1996;313(7052):275-83.

Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL, Torrance GW, editors. *Methods for the economic evaluation of health care programs.* New York: Oxford University Press; 1997.

Edejer TT, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, Murray CJL. *Making choices in health: WHO Guide to Cost-Effectiveness Analysis.* Geneva: World Health Organization; 2003. Cap.5, p 67-71: Discounting.

Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ. Evaluating the cost-effectiveness of vaccination programmes: a dynamic perspective. *Stat Med.* 1999;18(23): 3263-82.

Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jonsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health.* 2004;7(5):518-28.

Ferguson NM, Anderson RM, Garnett GP. Mass vaccination to control chickenpox: the influence of zoster. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(14):7231-5.

Garnett GP, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: a mathematical model. *Epidemiol Infect.* 1992a;108(3): 495-511.

Garnett GP, Grenfell BT. The epidemiology of varicella-zoster virus infections: the influence of varicella on the prevalence of herpes zoster. *Epidemiol Infect.* 1992b;108(3):513-28.

Gershon AA, Takahashi M, White CJ. Varicella vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders Co; 1999. p.475-507.

Getsios D, Caro JJ, Caro G, De Wals P, Law BJ, Robert Y, Lance JM. Instituting a routine varicella vaccination program in Canada: an economic evaluation. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21(6):542-7.

Gialloreti LE, Divizia M, Pica F, Volpi A. Analysis of the cost-effectiveness of varicella vaccine programmes based on an observational survey in the Latium region of Italy. *Herpes*. 2005;12(2):33-7.

Ginsberg GM, Somekh E. Cost containment analysis of childhood vaccination against varicella in Israel. *J Infect*. 2004;48(2):119-33.

Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC, editors. *Cost-effectiveness in Health and Medicine*. New York: Oxford University Press; 1996.

Goldman GS. Cost-benefit analysis of universal varicella vaccination in the U.S. taking into account the closely related herpes-zoster epidemiology. *Vaccine*. 2005;23(25):3349-55.

Griffiths DA. A catalytic model of infection for measles. *Applied Statistics*. 1974;23:330-9.

Haddix AC, Teutsch SM, Corso PS, editors. *Prevention effectiveness. A guide to decision analysis and economic evaluation*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2002.

Halloran ME, Cochi SL, Lieu TA, Wharton M, Fehrs L. Theoretical epidemiologic and morbidity effects of routine varicella immunization of preschool children in the United States. *Am J Epidemiol*. 1994a;140(2):81-104.

Halloran ME, Watelet L, Struchiner CJ. Epidemiologic effects of vaccines with complex direct effects in an age-structured population. *Math Biosci*. 1994b;121(2):193-225.

Hambleton S, Gershon AA. Preventing varicella-zoster disease. *Clin Microbiol Rev*. 2005a;18(1):70-80.

Hambleton S, Gershon AA. The impact of varicella vaccination in the United States. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005b;16(1):38-43.

Hammann EM, Laguardia J. Reflexões sobre a vigilância epidemiológica: mais além da notificação compulsória. *IESUS*. 2000;9(3):211-19.

Hammerschmidt T, Bisanz H, Wutzler P. Universal mass vaccination against varicella in Germany using an MMRV combination vaccine with a two-dose schedule: an economic analysis. *Vaccine*. 2007;25(42):7307-12.

Hammerschmidt T, Goertz A, Wagenpfeil S, Neiss A, Wutzler P, Banz K. Validation of health economic models: the example of EVITA. *Value Health*. 2003;6(5):551-9.

Hausdorff WP. Prospects for the use of new vaccines in developing countries: cost is not the only impediment. *Vaccine*. 1996;14(13):1179-86.

HCPI. Harmonised indices of consumer prices. Eurostat. [cited 2008 Nov 20]. Available from: http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page?_pageid=2714,1,2714_61582043&_dad=portal&_schema=PORTAL

Hethcote HW. Rubella. In: Gross L, Hallam TG, Levin SA, editors. *Applied Mathematical Ecology*. Berlin: Springer-Verlag; 1989a. p.212-34.

Hethcote HW. The Mathematics of Infectious Diseases. *SIAM*. 2000;42(4):599-653.

Hethcote HW. Three basic epidemiological models. In: Gross L, Hallam TG, Levin SA, editors. *Applied Mathematical Ecology*. Berlin: Springer-Verlag; 1989b. p.119-44.

Hsu HC, Lin RS, Tung TH, Chen TH. Cost-benefit analysis of routine childhood vaccination against chickenpox in Taiwan: decision from different perspectives. *Vaccine*. 2003;21(25-26):3982-7.

Hudeckova H, Straka S, Rusnakova S. Epidemiological features and economic evaluation of a potential chickenpox vaccination strategy in Slovak Republic. *Cent Eur J Public Health*. 2000;8(4):227-8.

Huse DM, Meissner HC, Lacey MJ, Oster G. Childhood vaccination against chickenpox: an analysis of benefits and costs. *J Pediatr*. 1994;124(6):869-74.

Hutubessy R, Chisholm D, Edejer TT. Generalized cost-effectiveness analysis for national-level priority-setting in the health sector. *Cost Eff Resour Alloc*. 2003;1(1):8.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2003. [CD-ROM]. IBGE; 2003.

Jean-Jasmin LM, Lynette SP, Stefan M, Kai CS, Chew FT, Wah LB. Economic burden of varicella in Singapore - a cost benefit estimate of implementation of a routine varicella vaccination. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2004;35(3):693-6.

Jefferson, T. Do vaccines make best use of available resources? (in other words are they cost-effective?). *Vaccine*. 1999;17(Suppl 3):S69-73.

Kaddar M, Lydon P, Levine R. Financial challenges of immunization: a look at GAVI. *Bull World Health Organ*. 2004;82(9):697-702.

Karnon J, Brown J. Selecting a decision model for economic evaluation: a case study and review. *Health Care Manag Sci*. 1998;1(2):133-40.

Kim SY, Goldie SJ. Cost-effectiveness analyses of vaccination programmes: a focused review of modelling approaches. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(3):191-215.

Koopmanschap MA, Rutten FF. A practical guide for calculating indirect costs of disease. *Pharmacoeconomics*. 1996;10(5):460-6.

Koopmanschap MA, Rutten FF, Van Ineveld BM, Van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease. *J Health Econ*. 1995;14(2):171-89.

Kuntz KM, Weinstein MC. Modelling in economic evaluation In: Drummond MF, McGuire A, editors. *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press; 2001. p.141-71.

Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, Reisinger K, Kim LL, Lupinacci L, Hartzel J, Chan I. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(2):132-7.

Lau YL, Chow CB, Leung TH. Changing epidemiology of measles in Hong Kong from 1961 to 1990--impact of a measles vaccination program. *J Infect Dis*. 1992;165(6):1111-5.

Lazaro A. Theoretical arguments for the discounting of health consequences: where do we go from here? *Pharmacoeconomics*. 2002;20(14):943-61.

Lenne X, Diez Domingo J, Gil A, Ridao M, Lluch JA, Dervaux B. Economic evaluation of varicella vaccination in Spain: results from a dynamic model. *Vaccine*. 2006;24(47-48):6980-9.

Lieu TA, Cochi SL, Black SB, Halloran ME, Shinefield HR, Holmes SJ, Wharton M, Washington AE. Cost-effectiveness of a routine varicella vaccination program for US children. *JAMA*. 1994;271(5):375-81.

Marcitelli R, Bricks LF. Varicella zoster in children attending day care centers *Clinics*. 2006;61(2):147-52.

Marin M, Guris D, Chaves SS, Schmid S, Seward JF. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-4):1-40.

Marin M, Meissner HC, Seward JF. Varicella prevention in the United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics*. 2008;122(3);e744-51.

Martins AS, Perecin GEC, Noale LFO, Godoy LCDF, Aranda CMSS. Situação Epidemiológica da Varicela na Direção de Saúde de Piracicaba - DIR XV, Estado de São Paulo, 2000 a 2005. *BEPA* 2006;3(34).

Medley, GF. Conflicts between the individual and communities in treatment and control In: Isham V, Medley GF, editors. *Models for Infectious Human Diseases Their Structure and Relation to Data*. Cambridge: Cambridge University Press; 1996. p 331-43.

MMWR. Decline in annual incidence of varicella--selected states, 1990-2001. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2003;52(37):884-5.

Nguyen HQ, Jumaan AO, Seward JF. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2005;352(5):450-8.

OECD. Circa - Communication & Information Resource Centre Administrator. Annex VI: Differences between Eurostat and OECD comparisons. [cited 2008 Nov 20]. Available from: http://circa.europa.eu/Public/irc/dsis/palobjpi/library?l=/methodological_papers/ppp_manual&vm=detail&sb=Title.

PCI. Banco Mundial. Boletim trimestral do Programa de Comparação Internacional. 2008;5(1):47. [citado 20 nov 2008]. Disponível em: http://www-wds.worldbank.org/external/default/WDSPContentServer/WDSP/IB/2008/08/21/000333038_20080821011936/Rendered/PDF/438140NEWS0SPA1letter0511101PUBLIC1.pdf.

Perez-Rubio A, Castrodeza Sanz JJ, Gil Costa M, Luquero Alcalde FJ, Eiros Bouza J, Ortiz de Lejarazu R. Social and economic impact of chicken pox vaccine at 15 months of age. Castile and Leon, Spain, 2004. *Rev Esp Salud Publica*. 2008;82(1):101-9.

Philips Z, Ginnelly L, Sculpher M, Claxton K, Golder S, Riemsma R, Woolacoot N, Glanville J. Review of guidelines for good practice in decision-analytic modelling in health technology assessment. *Health Technol Assess*. 2004;8(36):1-158.

Podewils LJ, Antil L, Hummelman E, Bresee J, Parashar UD, Rheingans R. Projected cost-effectiveness of rotavirus vaccination for children in Asia. *J Infect Dis*. 2005;192(Suppl 1):S133-45.

Preblud SR, Orenstein WA, Koplan JP, Bart KJ, Hinman AR. A benefit-cost analysis of a childhood varicella vaccination programme. *Postgrad Med J*. 1985;61(Suppl 4):17-22.

Quián J, Ruttimann R, Romero C, Dall'Orso P, Cerisola A, Breuer T, Greenberg M, Verstraeten T. Impact of universal varicella vaccination on 1-year-olds in Uruguay: 1997-2005. *Arch Dis Child*. 2008;93(10):845-50.

Rawlins MD, Culyer AJ. National Institute for Clinical Excellence and its value judgments. *BMJ*. 2004;329(7459):224-7.

Reis AD, Pannuti CS, De Souza VA. Prevalence of varicella-zoster virus antibodies in young adults from different Brazilian climatic regions. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003;36(3):317-20.

Rentier B, Gershon AA. Consensus: varicella vaccination of healthy children--a challenge for Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(5):379-89.

Reynolds MA, Chaves SS, Harpaz R, Lopez AS, Seward JF. The impact of the varicella vaccination program on herpes zoster epidemiology in the United States: a review. *J Infect Dis*. 2008;197(Suppl 2):S224-7.

Roberts MS, Sonnemberg FA. Decision Modeling Techniques. In: Chapman GB, Sonnemberg FA, editors. *Decision Making in Health Care. Theory, Psychology, and Applications*. New York: Cambridge University Press; 2003. p.20-64.

Rozenbaum MH, Van Hoek AJ, Vegter S, Postma MJ. Cost-effectiveness of varicella vaccination programs: an update of the literature. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(6):753-82.

Saddier P, Floret D, Guess HA, Durr F, Peyrieux JC, Weber DJ, Plotkin SA. Cost of varicella in France: a study in day care centers. *J Infect Dis*. 1998;178(Suppl 1):S58-63.

Schuette MC, Hethcote HW. Modeling the effects of varicella vaccination programs on the incidence of chickenpox and shingles. *Bull Math Biol*. 1999;61(6):1031-64.

Scuffham P, Devlin N, Eberhart-Phillips J, Wilson-Salt R. The cost-effectiveness of introducing a varicella vaccine to the New Zealand immunisation schedule. *Soc Sci Med*. 1999a;49(6):763-79.

Scuffham PA, Lowin AV, Burgess MA. The cost-effectiveness of varicella vaccine programs for Australia. *Vaccine*. 1999b;18(5-6):407-15.

Sculpher M, Fenwick E, Claxton K. Assessing quality in decision analytic cost-effectiveness models. A suggested framework and example of application. *Pharmacoeconomics*. 2000;17(5):461-77.

Sengupta N, Booy R, Schmitt HJ, Peltola H, Van-Damme P, Schumacher RF, Campins M, Rodrigo C, Heikkinen T, Seward J, Jumaan A, Finn A, Olcen P, Thiry N, Weil-Olivier C, Breuer J. Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme? *Eur J Pediatr*. 2008;167(1):47-55.

Severens JL, Milne RJ. Discounting health outcomes in economic evaluation: the ongoing debate. *Value Health*. 2004;7(4):397-401.

Seward JF, Marin M, Vazquez M. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J Infect Dis*. 2008;197(Suppl 2):S82-9.

Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX, Maupin TJ, Goldman GS, Tabony LJ, Brodovicz KG, Jumaan AO, Wharton M. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000. *JAMA*. 2002;287(5):606-11.

SIA/DATASUS. Ministério da Saúde. Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA/DATASUS) 2006. [citado 15 set 2006]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sia/cnv/pauf.def>.

SIH/DATASUS. Ministério da Saúde. Sistema de Informação Hospitalar (SIH/DATASUS). [CD-ROM 2003-2004]. SIH/DATASUS; 2003.

SIM/DATASUS. Ministério da Saúde. Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS) 2006. [citado 15 jun 2006]. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm.

Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993;13(4):322-38.

Stein C, Kuchenmuller T, Hendrickx S, Pruss-Ustun A, Wolfson L, Engels D. The Global Burden of Disease Assessments-WHO Is Responsible? *PLoS Negl Trop Dis*. 2007;1(3):e161.

Szucs TD. Health economic research on vaccinations and immunisation practices--an introductory primer. *Vaccine*. 2005;23(17-18):2095-103.

Thiry N, Beutels P, Van Damme P, Van Doorslaer E. Economic evaluations of varicella vaccination programmes: a review of the literature. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):13-38.

Thornton JG, Lilford RJ, Johnson N. Decision analysis in medicine. *BMJ*. 1992;304(6834):1099-103.

Trotter CL, Edmunds WJ. Reassessing the cost-effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccines using a transmission dynamic model. *Med Decis Making*. 2006;26(1):38-47.

Tseng HF, Tan HF, Chang CK. Varicella epidemiology and cost-effectiveness analysis of universal varicella vaccination program in Taiwan. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005;36(6):1450-8.

Ukkonen P, Von Bonsdorff CH. Rubella immunity and morbidity: effects of vaccination in Finland. *Scand J Infect Dis*. 1988;20(3):255-9.

Valentim J, Sartori AM, De Soarez PC, Amaku M, Azevedo RS, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. *Vaccine*. 2008;26(49):6281-91.

Wagenpfeil S, Neiss A, Banz K, Wutzler P. Empirical data on the varicella situation in Germany for vaccination decisions. *Clin Microbiol Infect*. 2004;10(5):425-30.

Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med*. 1984;310(22):1409-15.

Weinstein MC, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, Luce BR. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Health*. 2003;6(1):9-17.

Weinstein MC, Toy EL, Sandberg EA, Neumann PJ, Evans JS, Kuntz KM, Graham JD, Hammitt JK. Modeling for health care and other policy decisions: uses, roles, and validity. *Value Health*. 2001;4(5):348-61.

Whitley RJ, Varicella Zoster Virus. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, editors. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p.1780-6.

WHO. Varicella vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 1998;73(32):241-8.

WHO. *Macroeconomics and health: investing in health for economic development: report of the commission on macroeconomics and health*. Geneva: WHO, 2001.

WHO. *WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes*. Geneva: WHO, 2008a. Cap 6, p 37-55: Modeling. [cited 2009 Apr 29]; Available from: www.who.int/vaccines-documents.

WHO. *WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes*. Geneva: WHO, 2008b. [cited 2009 Apr 29]. Available from: www.who.int/vaccines-documents.

Wutzler P, Farber I, Wagenpfeil S, Bisanz H, Tischer A. Seroprevalence of varicella-zoster virus in the German population. *Vaccine*. 2001;20(1-2):121-4.

Wutzler P, Neiss A, Banz K, Goertz A, Bisanz H. Can varicella be eliminated by vaccination? Potential clinical and economic effects of universal childhood varicella immunization in Germany. *Med Microbiol Immunol*. 2002;191(2):89-96.

Yawn BP, Yawn RA, Lydick E. Community impact of childhood varicella infections. *J Pediatr*. 1997;130(5):759-65.

Yu AL. *Contribuição ao desenho de programas de vacinação contra varicela a partir de modelos matemáticos*. [tese]. São Paulo. Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1998.

Yu AL, Amaku M, Burattini MN, Massad E, Azevedo RS. Varicella transmission in two samples of children with different social behaviour in the State of Sao Paulo, Brazil. *Epidemiol Infect*. 2001;127(3):493-500.

Yu AL, Costa JM, Amaku M, Pannuti CS, Souza VA, Zanetta DM, Burattini MN, Massad E, Azevedo RS. Three year seroepidemiological study of varicella-zoster virus in Sao Paulo, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2000;42(3):125-8.

Zhou F, Harpaz R, Jumaan AO, Winston CA, Shefer A. Impact of varicella vaccination on health care utilization. *JAMA*. 2005;294(7):797-802.

Zhou F, Ortega-Sanchez IR, Guris D, Shefer A, Lieu T, Seward JF. An economic analysis of the universal varicella vaccination program in the United States. *J Infect Dis*. 2008;197(Suppl 2):S156-64.