Alexander Itria

Análise e determinação de custos específicos e consequências econômico-sociais na incorporação da vacina contra meningite e doença meningocócica C conjugada na rotina do Programa Nacional de Imunizações/PNI

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

Programa de Medicina Preventiva

Orientadora: Profa. Dra. Hillegonda Maria Dutilh
Novaes

São Paulo

2011

Alexander Itria

Análise e determinação de custos específicos e consequências econômico-sociais na incorporação da vacina contra Meningite e Doença Meningocócica C conjugada na rotina do Programa Nacional de Imunizações/PNI

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

Programa de Medicina Preventiva

Orientadora: Profa. Dra. Hillegonda Maria Dutilh Novaes

Versão corrigida, sendo que o original encontra-se na biblioteca da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

SÃO PAULO

2011

FICHA CATALOGRÁFICA

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Itria, Alexander

Análise e determinação de custos específicos e consequências econômico-sociais na incorporação da vacina meningite e doença meningocócica C conjugada na rotina do Programa Nacional de Imunizações/PNI / Alexander Itria.-- São Paulo, 2011.

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

Orientadora: Hillegonda Maria Dutilh Novaes.

Descritores: 1.Avaliação de custo-efetividade 2.Vacinas conjugadas
3.Meningite meningocócica 4.custos e análises de custos, 5.sequelas, 6. qualidade de vida.

USP/FM/DBD-228/11

DEDICATÓRIA

A Deus grande arquiteto da vida e a Nossa Senhora Auxiliadora, devoção desde a infância.

Para minha amada esposa Cláudia Costa, que muito me ajudou nesta tese e há tempos é minha fiel amiga, companheira, parceira e porto seguro.

Com todo amor para minha filha Maria Eduarda (Duda), eterno amor, constante aprendizado e razão da minha alegria.

Aos meus pais Wagner e Doroti, exemplos de bondade, amor e respeito ao próximo.

Aos meus irmãos, familiares e amigos do Rotary de Sorocaba Manchester, amigos da Harmonia, da Associação Benjamin Constant, professores, funcionários e alunos da Fatec-Itapetininga e da Esamc, pela fraterna amizade.

Especialmente as crianças com sequelas que foram entrevistadas e seus pais, pelos ensinamentos do amor incondicional e da vontade constante de viver.

Dedico esta tese para as instituições Integrar, APAE, lar-escola Maria Claro e APADAS, organizações que lutam pela vida.

Com muito carinho, a Maria Novaes, Patrícia Soárez, Ana Marli Sartori e Laura Lagôa, pois esta tese também é de vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Professora Dra. Hillegonda Maria Dutilh Novaes, Professora Associada do Departamento de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, responsável pela verdadeira iniciação acadêmica, pelos ensinamentos e transmissão de suas belíssimas virtudes, por ter me agraciado com seu conhecimento, carinho e amizade. Minha enorme gratidão pelo seu rigor científico e pelos brilhantes comentários na minha orientação e na minha tese.

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 conjugada”.

A Dra. Patrícia Soarez, professora do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo apoio e colaboração no trabalho.

A Dra. Ana Marli Sartori médica da Disciplina de Moléstias Infecciosas e Parasitárias do HC e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo que auxiliou no projeto, nos esclarecimentos e elucidações da tese.

Agradeço ao Dr. Rodrigo Crespo, professor de pediatria da Pontifícia Universidade Católica de Sorocaba, pela ajuda incondicional na administração dos casos.

Aos professores Doutores Ana Luiza Viana, e Erasmo Casella, pelos importantes apontamentos na qualificação e a Professora Dra. Maria Inês Nemes na orientação do PAE.

Também a todos os docentes do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, que contribuíram para o meu conhecimento.

Agradeço a Professora Dra. Vilanice Alves de Araujo Puschel, que na condução da disciplina de práticas pedagógicas no curso de enfermagem da Universidade de São Paulo, fez-me apaixonar pelas boas práticas pedagógicas, pelo respeito e amizade.

Ao meu tio Dr. Oduvaldo Goes, médico do HC, que além da contribuição desde a época do mestrado, foi quem me apresentou o assunto e manteve-se na expectativa do sucesso da tese.

A Miriam Regina de Souza apoio a informática do Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo auxílio com o banco de dados e na formatação final da tese.

Agradeço a Lilian secretária da Pós-Graduação, que por diversas vezes auxiliou no doutorado, com cordialidade e compreensão.

As instituições que de alguma maneira ajudaram na 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 de desenvolvimento Científico e tecnológico – CNPQ.

Deixo também meus agradecimentos a todos os demais que contribuíram e que não foram citados, contudo lembrados.

EPÍGRAFE

Eu sou um intelectual que não tem medo de ser amoroso, eu amo as gentes e amo o mundo. E é porque amo as pessoas e amo o mundo, que eu brigo para que a justiça social se implante antes da caridade.

(Paulo Freire)

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	
AGRADECIMENTOS	
EPÍGRAFE	
SUMÁRIO	
LISTA DE TABELAS	
LISTA DE FIGURAS E QUADROS	
RESUMO	
SUMMARY	
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	1
1.1.1 <i>As Avaliações econômicas</i>	5
1.1.2 <i>Qualidade de vida relacionada à saúde</i>	10
1.1.3 <i>Componentes das avaliações econômicas em saúde</i>	12
1.1.4 <i>Custos e Métodos de Valoração</i>	17
1.1.5 <i>Tipos De Custos</i>	21
1.1.6 <i>Avaliações Econômicas de Vacinas</i>	37
1.2 ESTUDO DE CUSTO EFETIVIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA.....	43
1.2.1 <i>Justificativa do Estudo</i>	43
1.2.2 <i>Epidemiologia</i>	47
1.2.3 <i>Apresentações clínicas</i>	54
1.2.4 <i>Complicações e Sequelas</i>	56
1.3 PROFILAXIA.....	61
1.3.1 <i>Quimioprofilaxia</i>	71
1.4 REVISÃO DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE PROGRAMAS DE VACINAÇÃO INFANTIL CONTRA MENINGOCOCOS	72
1.4.1 <i>Características metodológicas</i>	72
1.4.2 <i>Modelos de análise de decisão</i>	73
1.4.3 <i>Dados epidemiológicos e de custos</i>	76
1.5 ESTIMATIVAS EPIDEMIOLÓGICAS DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO BRASIL ..	84
1.5.1 <i>Registro da Doença Meningocócica (DM) nos sistemas de informação em saúde</i>	84
1.5.2 <i>Estimativa dos Coeficientes de Incidência da Doença Meningocócica no Brasil</i>	88
1.5.3 <i>Procedimentos adotados para inclusão dos casos atribuídos ao meningococo entre os casos de meningite bacteriana de etiologia não determinada nas estimativas de i ncidência de DM</i>	90
1.5.4 <i>Estimativas de coeficientes de incidência da DM por região</i>	92
1.5.5 <i>Estimativas das Taxas de Letalidade da Doença Meningocócica no Brasil</i>	94
1.5.6 <i>Estimativa das Taxas de Letalidade da DM por região</i>	96
1.5.7 <i>Frequência dos sorogrupos de Neisseria meningitis no Brasil, 2000 – 2008, com base nos dados do SIREVA II</i>	97
1.6. METODOLOGIA DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	101
1.6.1 <i>População de estudo</i>	101

1.6.2	<i>Desenho de estudo</i>	101
1.6.3	<i>Modelo de análise de decisão</i>	104
1.7	ESTIMATIVAS DE CUSTOS DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO BRASIL	107
1.7.1	<i>Custos Diretos no setor público</i>	107
1.7.2	<i>Custos diretos no setor privado</i>	112
1.7.3	<i>Custos indiretos</i>	113
1.7.4	<i>Custos do programa de vacinação no Brasil</i>	116
1.7.5	<i>Resumo das estimativas epidemiológicas e de custo</i>	118
1.8	RESULTADOS DO ESTUDO ORIGINAL	120
1.8.1	<i>Análise do caso base utilizando a vacina antimeningocócica C conjugada</i>	120
1.8.2	<i>Análise de sensibilidade</i>	125
2.	OBJETIVOS	128
2.1	OBJETIVO GERAL	128
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	128
2.3	JUSTIFICATIVA	128
2.4	HIPÓTESES	129
3.	MATERIAL E MÉTODOS	130
3.1	ETAPAS METODOLÓGICAS	131
3.2	REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA	132
3.3	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO	133
3.4	ESTRATÉGIAS COMPARADAS	134
3.5	PERSPECTIVA	134
4.	RESULTADOS	135
4.1	CASUÍSTICA	135
4.1.1	<i>Aplicação de Questionário de levantamento de custos e EQ-5D</i>	136
4.2	UTILIZAÇÃO DE QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO	137
4.3	INCLUSÃO DE NOVOS ESTUDOS SOBRE SEQUELAS	143
4.4	PERDA DE PRODUTIVIDADE	146
4.5	RESULTADOS DAS ANÁLISES DE CUSTO-EFETIVIDADE	147
5.	DISCUSSÃO	152
6.	CONCLUSÕES	161
7.	ANEXOS	163
7.1	ANEXO A - APROVAÇÃO DA CAPPESQ.	163
7.2	ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	164
7.3	ANEXO C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS ECONÔMICOS E SOCIAIS	166
7.4	ANEXO D – QUESTIONÁRIO EUROQOL 5D	169
8.	REFERÊNCIAS	172

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número de hospitalizações por doença meningocócica (DM) registrados no SIH/SUS, de acordo com faixa etária e CID.....	86
Tabela 2	MENINGITE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, por etiologia e faixa etária. Brasil 2006.	86
Tabela 3	Número de casos notificados e confirmados e coeficientes de incidência (/100.000) de meningococemia (MCC), meningite meningocócica (MM), MM+MCC e total de doença meningocócica (DM), conforme faixa etária. Brasil, 2006.....	89
Tabela 4	Coeficientes de incidência (/100.000) da doença meningocócica (DM) segundo faixa etária, apresentação clínica e ano de ocorrência. Brasil, 2004 a 2006	89
Tabela 5	Distribuição das meningites bacterianas conforme etiologia e faixa etária. Estado de São Paulo, 2006.....	90
Tabela 6	Estimativa do número de casos de meningite bacteriana não determinada atribuídos ao meningococo, total estimado de casos e coeficiente de incidência estimado de meningite meningocócica (MM)	91
Tabela 7	Número de casos confirmados de MCC e MM+MCC, número de casos estimados de MM incluindo estimativa MB não determinada atribuídos ao meningococo, total de casos estimado e coeficiente de incidência estimado de DM. Brasil, 2006	92
Tabela 8	Distribuição dos casos confirmados de DM conforme apresentação clínica, local de residência e faixa etária. Brasil 2006.....	93
Tabela 9	Coeficientes de incidência (/100.000) de doença meningocócica (DM) por região de residência e faixa etária. Brasil, 2006.....	93
Tabela 10	Números de óbitos e casos confirmados, e taxas de letalidade da doença meningocócica (DM) de acordo com apresentação clínica e faixa etária Brasil, 2006.....	94
Tabela 11	Taxas de letalidade (%) segundo apresentação clínica, faixa etária e ano da ocorrência, com base no número de óbitos e de casos confirmados notificados. Brasil, 2004-2006.....	95
Tabela 12	Taxa de letalidade estimada da doença meningocócica (%), considerando casos e óbitos de meningite de etiologia não determinada atribuídos aomeningococo. Brasil, 2006.....	96

Tabela 13	Número de casos confirmados de DM (todas as formas clínicas) com evolução para óbito, por região de residência e faixa etária. Brasil 2006.....	96
Tabela 14	Taxas de letalidade (%) da doença meningocócica (todas as formas clínicas) ..por região de residência e faixa etária. Brasil, 2006.....	97
Tabela 15	Número de óbitos e casos confirmados e taxas de letalidade da doença meningocócica (todas as faixas etárias) conforme apresentação clínica e região .. de moradia. Brasil, 2006.....	97
Tabela 16	Distribuição dos sorogrupos de <i>N. meningitidis</i> conforme faixa etária e ano de diagnóstico. Brasil, 2000 – 2008.....	100
Tabela 17	Distribuição dos sorogrupos de <i>N. meningitidis</i> por região geográfica, Brasil, 2000-2005, 2006 e 2007	101
Tabela 18	Valor médio de internação hospitalar por doença meningocócica no SUS, por CID e faixa etária.....	109
Tabela 19	Permanência hospitalar média por doença meningocócica no SUS, por CID e faixa etária.....	109
Tabela 20	Custo anual do tratamento de encefalopatia por paciente (CID G80.0), Brasil, em reais de 2006.....	111
Tabela 21	Custo do tratamento de complicações e sequelas nos sistemas público e privado, Brasil, em reais de 2006.....	111
Tabela 22	Custos de transporte segundo faixa etária do caso índice, Brasil, em reais de 2006.....	112
Tabela 23	Renda mensal de todos os trabalhos, Brasil, em reais de 2006	114
Tabela 24	Custo indireto do caso de doença meningocócica em tratamento hospitalar, conforme faixa etária do caso índice. Brasil, em reais de 2006.....	114
Tabela 25	Doses de vacina antimeningocócica C conjugada aplicadas com a estratégia atual de vacinação contra doença meningocócica, Brasil, 2006.....	117
Tabela 26	Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por caso evitado do ponto de vista da sociedade, em reais de 2006	122
Tabela 27	Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por caso evitado do ponto de vista do sistema de saúde, em reais de 2006.....	122
Tabela 28	Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por morte evitada do ponto de vista da sociedade, em reais de 2006.....	122
Tabela 29	Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por morte evitada do ponto de vista do sistema de saúde, em reais de 2006	123

Tabela 30	Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por ano de vida salvo do ponto de vista da sociedade, em reais de 2006	123
Tabela 31	Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por ano de vida salvo do ponto de vista do sistema de saúde, em reais de 2006.....	123
Tabela 32	Resultados das análises de sensibilidade na razão de custo por ano de vida salvo nas perspectivas da Sociedade e do Sistema de Saúde	126
Tabela 33	Gastos clínicos, terapêuticos e educacionais anuais médios com valores deflacionados para 2006, por Gravidade de sequelas.....	141
Tabela 34	Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por ano de vida salvo do ponto de vista da sociedade, em reais de 2006.....	149

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 1	Etapas para Elaboração da Análise Econômica	13
Figura 2	Fluxo produtivo de um indivíduo: Abordagem da produção bruta.	30
Figura 3	Fluxo produtivo de um indivíduo ao longo de sua vida: Abordagem da produção líquida.....	31
Figura 4	Distribuição sazonal da doença meningocócica em períodos endêmicos. Município de São Paulo, Brasil, 1953/1965 e 1978/1987 (Moraes, 2005).....	48
Figura 5	Tendência secular da taxa de incidência e a letalidade por doença meningocócica. Município de São Paulo, Brasil, 1906/2002 (Moraes, 2005).....	52
Figura 6	Distribuição dos casos de doença meningocócica por sorogrupo. Estado de São Paulo, 1998 a 2007.....	53
Figura 7	Diagrama da árvore de decisão para avaliação econômica da doença meningocócica.....	106
Figura 8	Custo por ano de vida salvo segundo custo da dose de vacina	127
Figura 9	Curva de Probabilidade Marginal de Vida de um Brasileiro "Médio" Nascido em 1990	159
Quadro 1	Definição de caso de meningite bacteriana, de acordo com o Guia de Epidemiológica do Ministério da Saúde (2006).	55
Quadro 2	Complicações e sequelas de doença meningocócica (DM) observadas em estudos internacionais	57
Quadro 3	Complicações e sequelas de doença meningocócica (DM) observadas em estudos conduzidos no Brasil	58
Quadro 4	Vacinas antimeningocócicas C conjugadas disponíveis.....	65
Quadro 5	Uso das vacinas antimeningocócicas C conjugadas em Programas Nacionais de Imunização.....	69
Quadro 6	Características metodológicas das avaliações econômicas	73
Quadro 7	Características do modelo de análise de decisão	75
Quadro 8	Dados epidemiológicos relatados nas avaliações econômicas de doença meningocócica	79

Quadro 9	Custos incluídos nas avaliações econômicas	83
Quadro 10	Compatibilidade SIH X CID 10	108
Quadro 11	Resumo das estimativas de custo em reais de 2006.....	116
Quadro 12	Estimativas epidemiológicas e custos da doença meningocócica utilizados para alimentação do modelo, em reais de 2006.....	119
Quadro 13	Estimativas de impacto da imunização com a vacina antimeningocócica C conjugada na epidemiologia e custos da doença meningocócica, em uma coorte de nascidos vivos por período de acumulado de 10 anos, segundo perspectiva da análise e estratégia de vacinação, em reais de 2006	121
Quadro 14	Resultados da análise de custo-efetividade do caso base para as razões de . custo- efetividade incrementais nas duas perspectivas, em reais de 2006	124
Quadro 15	Resultados do questionário EQ-5D em 16 casos entrevistados.....	137
Quadro 16	Renda familiar média, dias de ausência no trabalho e valores médios anuais ..pagos aos Planos de saúde por gravidade de sequelas, valores deflacionados para 2006	139
Quadro 17	Gastos adicionais médios e Gastos com transportes, valores anuais, deflacionados para 2006 , por gravidade de sequelas	142
Quadro 18	Gastos Totais médios ao ano deflacionados para 2006, por grau de sequelas	143
Quadro 19	Proporção de sequelas por tipo e autor em valores percentuais (%).	146
Quadro 20	Novas Estimativas epidemiológicas e custos da doença meningocócica para alimentação do modelo	149
Quadro 21	Resultados das análises de sensibilidade na razão de custo por ano de vida salvo na perspectiva da Sociedade.....	150
Quadro 22	Gastos Públicos com Implantes Cocleares de 2006 a 2010.....	155

RESUMO

ITRIA, A. Análise e determinação de custos específicos e consequências econômico-sociais na incorporação da vacina contra Meningite e Doença Meningocócica C conjugada na rotina do programa nacional de imunização/PNI [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2011. p.

As avaliações econômicas em saúde, que se propõe a estudar a alocação mais eficiente de recursos, apresentam expansão nos últimos 20 anos. Para as vacinas especificamente, há crescente surgimento das avaliações econômicas de programas de vacinação dado aumento dos preços das novas vacinas. Nesse cenário tem-se que a doença meningocócica continua sendo um agravo de extrema importância na população mundial, com características peculiares quando se consideram manifestações, morbi-mortalidade e ocorrência nas diferentes regiões. Não são suficientemente conhecidas as causas do início de uma epidemia em um dado momento e lugar, mas sabe-se que são necessários a presença concomitante de múltiplos fatores, como características do agente etiológico, do hospedeiro e do meio ambiente. Isto inclui a susceptibilidade da população, condições climáticas favoráveis, situação socioeconômica precária, tornando a prevenção primária da doença difícil, sendo necessária uma intervenção específica como as vacinas. Há diversas complicações da doença meningocócica, principalmente as sequelas, sendo as mais comuns a perda auditiva, as amputações, necrose de pele e convulsões. O Brasil, através do Programa Nacional de Imunizações / PNI, incluiu em sua agenda de Avaliação de Tecnologias em Saúde, via Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, avaliações econômicas locais para introdução de novas vacinas no calendário nacional de vacinação, sendo uma delas a vacina antimeningocócica C conjugada. Assim o objetivo desta tese é desenvolver um estudo complementar de custo-efetividade para a vacina conjugada contra a doença meningocócica C, com inclusão de estimativas suplementares de custos adicionais, para análise da sua repercussão sobre as razões incrementais encontradas em estudo original. A fim de aprofundar os estudos que medem as proporções de sequelas e os custos indiretos, bem como a inserção de novos custos. A hipótese sugere que a medição e valoração de custos envolvidos com sequelas da doença, aprimora os resultados do estudo de custo-efetividade e agregar elementos adicionais nas decisões dos gestores. Foram realizadas na cidade de Sorocaba entrevistas junto aos doentes e familiares com questionários de rotina de gastos e de qualidade de vida - EuroQol (EQ-5D), sendo inseridos nas análise de custo-efetividade, os gastos diversos realizados pelas famílias, ora denominado de “Gastos Familiares”. A tese teve como resultado o fato que o melhor detalhamento e inserção de gastos familiares no tratamento de pessoas que adquiriram deficiências em consequência de sequelas, alterou a relação de custo-efetividade no programa de vacinação da doença meningocócica. A análise de sensibilidade mostrou que esses dados, quando extrapolados resultam num valor incremental ainda mais próximo no valor ideal de custo-efetividade.

Descritores: 1.Avaliação de custo-efetividade, 2.Vacinas conjugadas, 3.Meningite meningocócica, 4.custos e análises de custos, 5.sequelas, 6. Qualidade de vida.

SUMMARY

ITRIA, A. Analysis and determination of specific costs and socioeconomic consequences in the incorporation of the vaccine against meningitis and Meningococcal Disease C conjugate in the routine national immunization program / NIP [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo"; 2011. p.

The economic evaluations in health, which proposes to study the more efficient allocation of resources, an expansion in the last 20 years. For vaccines specifically, there is increasing emergence of economic evaluations of vaccination programs because price increases of new vaccines. In this scenario have that meningococcal disease still a disorder of extreme importance in the world population with peculiar characteristics when considering events, morbidity, mortality and incidence in different regions. Are not sufficiently known cause of the beginning of an epidemic in a given time and place, but it is known that it takes the concomitant presence of multiple factors like characteristics of the agent, host and environment. This includes the susceptibility of the population, favorable climatic conditions, poor socioeconomic situation, making the primary prevention of the disease hard and requires specific interventions such as vaccines. There are several complications of meningococcal disease, mostly the sequels, the most common hearing loss, amputations, skin necrosis and seizures. Brazil, through the National Immunization Program / PNI, included in its agenda for Technology Assessment in Health via the Health Surveillance Secretariat of the Ministry of Health, local economic assessments for the introduction of new vaccines in national vaccination schedule, one of which meningococcal C conjugate vaccine. So the purpose of this thesis is to develop a complementary study of cost-effectiveness for the conjugate vaccine against meningococcal C disease, with inclusion of supplementary estimates of additional costs for analysis of its impact on the incremental ratios found in the original study. In order to deepen the studies that measures the proportions of sequels and indirect costs, as well as the inclusion of new costs. The hypothesis suggests that the measurement and valuation of costs involved with sequelae of disease, improves the results of cost-effectiveness and add additional elements in the decisions of managers. Were held in the city of Sorocaba interviews with the patients and family questionnaires for routine expenditures and quality of life - EuroQol (EQ-5D), and inserted into the cost-effectiveness, the spending made by many families, sometimes called "Family Expenditures". The thesis resulted in the fact that better detail and inclusion of family spending in treating people who have acquired disabilities as a result of disability, has changed the cost-effectiveness in the program of vaccination for meningococcal meningitis. The sensitivity analysis showed that these data, when extrapolated result in incremental value even closer to the ideal value of cost-effectiveness.

Keywords: 1. Cost-effectiveness evaluation, 2. Conjugate vaccines, 3. Meningococcal meningitis, 4. costs and cost analysis, 5. sequelae, 6. quality of life.

1. INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os sistemas de saúde vêm sofrendo o impacto provocado por um cenário de elevação de gastos e de restrição de recursos em saúde, além da reestruturação dos serviços. Frente a essa situação, os gestores têm sentido necessidade de informações consistentes sobre os benefícios e riscos das novas tecnologias aprovadas para utilização na atenção à saúde e a repercussão financeira da sua incorporação sobre a esfera pública e privada, visando a subsidiar a formulação de políticas e os processos de tomada de decisão.

1.1 AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

A área de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), definida como área multidisciplinar de conhecimento e práticas, tem como objetivo fornecer aos tomadores de decisão informações quanto ao possível impacto e consequências de uma nova tecnologia ou de mudanças em uma tecnologia estabelecida. Preocupa-se em estudar as condições para o desenvolvimento e incorporação de tecnologias em saúde e as consequências diretas e indiretas ou secundárias, benefícios e malefícios sobre o sistema econômico em geral, os sistemas de saúde, a população. Um importante papel da ATS atualmente é fornecer aos tomadores de decisão análises estruturadas das opções de políticas de saúde, com um entendimento das implicações econômicas, ambientais, sociais, políticas e legais para a sociedade (NATIONAL INFORMATION CENTER ON HEALTH SERVICES RESEARCH & HEALTH CARE TECHNOLOGY, 1998). Instituições internacionais envolvidas com a ATS como o *Institute of Medicine* dos Estados Unidos e a *Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* do Canadá (CCOHTA) definem como característica da avaliação de tecnologias em saúde – incluindo procedimentos, equipamentos e medicamentos – o enfoque interdisciplinar, envolvendo aspectos de segurança, efetividade, eficácia, factibilidade e indicações para uso, custo, custo-efetividade, bem como consequências sociais, econômicas e éticas de qualquer ação em saúde (THE CANADIAN

COORDINATING OFFICE FOR HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT, 2004; INSTITUTE OF MEDICINE, 1989).

As avaliações de tecnologias em saúde contribuem para a articulação de perspectivas microeconômica e macroeconômica, em que o conjunto das análises de demandas específicas, quer sejam as vacinas, os fármacos, os aparelhos hospitalares e outros, participam da construção das políticas públicas relacionadas à saúde. As avaliações econômicas, uma modalidade de avaliação de tecnologia, acrescentam a dimensão dos custos nas análises, e comparam tecnologias alternativas de assistência à saúde. Devido à limitação e mesmo escassez dos recursos disponíveis, mostra-se essencial estabelecer prioridades para distribuir o gasto público nos diversos programas de saúde existentes, e uma forma de obter elementos de apoio para as decisões reside na comparação entre os custos e benefícios proporcionados por cada um desses programas.

O conceito de custo de oportunidade econômico mostra-se importante nos países que buscam otimizar a utilização dos recursos em saúde, pois, dada a limitação orçamentária sempre presente, face às demandas, o gasto em uma determinada tecnologia, restringe o uso de outra, e se ele se mostra inadequado há prejuízo ampliado para a saúde.

O número de estudos de avaliação econômica cresceu significativamente nos últimos 20 anos nos países desenvolvidos (Beutels *et al*, 2003). O interesse nestes estudos reflete as preocupações com a elevação dos gastos em saúde, as pressões sobre os gestores nas decisões sobre a alocação de recursos e a necessidade dos produtores de demonstrar os benefícios de suas tecnologias. O refinamento metodológico tem acompanhado este crescimento de avaliações na literatura, com repercussões sobre a necessidade da sua padronização (Gold *et al*, 1996; OMS, 2007).

Os métodos e as ferramentas de avaliação econômica estão baseados no problema fundamental: identificar alternativas de ação em contexto de recursos escassos (WHO, 2008). A avaliação econômica compara os custos e os resultados de pelo menos duas alternativas, uma das quais pode ser "fazer nada" (Drummond *et al*, 2005).

A necessidade crescente de ATS

A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) abrange a investigação das consequências clínicas, econômicas e sociais do emprego das tecnologias em saúde, emergentes ou já existentes, desde a pesquisa e desenvolvimento até a obsolescência. São analisadas a eficácia, efetividade, segurança, custos e custo-efetividade das tecnologias, entre outros indicadores, (Goodman, 1998). As ATS podem ser desenvolvidas segundo diferentes graus de abrangência e aprofundamento, atendendo às necessidades de produção de conhecimentos para apoiar os processos de decisões de aprovação ou incorporação de tecnologias, na dependência do tipo de problema e tempo e recursos disponíveis, adquirindo a forma de pareceres técnico-científicos, revisões sistemáticas da literatura ou avaliações tecnológicas e econômicas completas. (Hunnik, 2001).

Vários fatores contribuem para o crescimento dos estudos em ATS:

- Os formuladores e gestores das políticas de saúde estão mais preocupados com os gastos em saúde, sendo a tecnologia entendida como o principal fator desses custos.
- Preocupação crescente com a eventual ineficácia de tecnologias e utilização de tecnologias não testadas.
- A implantação de exigências crescentes pelos sistemas de vigilância sanitária para o registro e autorização de produção e uso de novas tecnologias, em particular os medicamentos, fez com que os ensaios clínicos passassem a ser obrigatórios levando a uma maior disponibilidade de dados, contribuindo para a evolução na ATS, e desenvolvimento da base metodológica na avaliação econômica em saúde.
- A generalizada variação na utilização das tecnologias levou a questionamentos sobre a sua melhor utilização e a necessidade de conhecimentos (“evidências”) que pudessem auxiliar na definição dos melhores padrões de incorporação e difusão.
- O crescimento da investigação médica e da tecnologia, juntamente com desenvolvimentos na tecnologia da informação, se de um lado tornou impossível aos gestores acompanhar os novos desenvolvimentos relatados na literatura, por outro, permitiu a difusão ampliada e de livre acesso de produtos com síntese orientada de informações como a que caracteriza a ATS.

- Tendências de reformas no sistema de saúde levaram a tomada de decisão descentralizada na gestão, com maior possibilidade de pressão por parte de setores interessados na utilização das tecnologias, como os vendedores e associações de pacientes.

Para a INAHTA¹ as principais dimensões a serem contempladas nas avaliações tecnológicas em saúde devem estar relacionadas à segurança, permitir a identificação dos potenciais efeitos adversos de diagnósticos e terapêuticos.

- Eficácia e eficiência*: Para avaliar a capacidade das tecnologias em produzir efeitos benéficos, tanto em situações reais ou ideais.
- Eficiência (avaliação econômica)*: Depois que a eficácia da tecnologia foi testada, é necessário avaliar a sua eficácia na aplicação do sistema.
- Consequências sociais*: É necessário avaliar as consequências sociais da aplicação da tecnologia. Isso inclui a avaliação da equidade, bem como os custos associados com o uso da tecnologia.
- Implicações éticas*: Para considerar as implicações éticas das decisões sobre a incorporação de novas tecnologias.
- Aceitabilidade, a disponibilidade, acessibilidade e utilização indicações*: Esta última etapa inclui a apreciação das questões sobre a incorporação operacional e uso de tecnologia médica.

A Importância das Avaliações

Gestores e administradores parecem cada vez mais inclinados a exigir mais informações sobre todos os aspectos das inovações médicas, não apenas os efeitos clínicos e econômicos, mas também éticos e sociais. A questão é saber se as ATS podem adaptar suas metodologias para tratar destas questões, ou se essas informações devem ser obtidas de outra forma.

Estudos na Austrália, Canadá e México (OECD Health Project, 2005) demonstraram que, para serem úteis aos administradores e responsáveis pelo processo decisório as ATS devem levar em conta as características próprias dos sistemas de atenção à saúde dos países. Uma maior colaboração entre os pesquisadores e usuários de

¹ International Network of Agencies for Health Technology Assessment

ATS é visto como um fator chave no sucesso e na integração da ATS no sistema de saúde, resultando em melhores resultados na saúde e no desempenho do sistema sanitário. Em vários países da OCDE², as pesquisas desenvolvidas visam discutir os processos para aumentar a utilização de ATS nos processos de tomada de decisão (OCDE, 2005)³.

Gestores públicos têm a responsabilidade de otimizar a utilização da ATS nas decisões e nos instrumentos de políticas, e informar suas necessidades. Muitas vezes é difícil identificar claramente o processo pelo qual as decisões relativas ao financiamento, o investimento e planejamento de tecnologias da saúde foram tomados. A ausência de um claro processo de tomada de decisão, ou a falta de conhecimentos sobre o processo, pode conduzir à falta de transparência e tornar mais difícil a compreensão dos resultados da utilização, ou não, de estudos de tipo ATS.

Existem várias razões que podem explicar a variação na difusão e incorporação de tecnologias, incluindo:

- Diferenças no perfil epidemiológico da população: os países podem ter diferentes taxas de incidência, prevalência e letalidade das doenças e, por isso, a variação no uso das tecnologias pode ser um reflexo das diferentes necessidades sanitárias.
- Condições econômicas: países mais ricos em geral estão dispostos a gastar uma maior proporção do seu PIB em cuidados de saúde (e tecnologia).
- Culturais e organizacionais: os mecanismos de reembolso e incentivos que os prestadores de cuidados da saúde e as instituições enfrentam, podem contribuir para a sua vontade de adquirir e utilizar novas tecnologias da saúde.
- As regulamentações nacionais podem variar consideravelmente. (OCDE, 2005)

1.1.1 AS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS

² OCDE: Organização para Cooperação e Desenvolvimento econômico.

³ No Canadá, por exemplo, reúnem-se gestores hospitalares e peritos clínicos para identificar novas e emergentes tecnologias. Definem-se prioridades para a avaliação, que são realizadas sob os auspícios do Ministério da Saúde. Esse modelo incorpora sistematicamente provas em processo de decisão entre um grupo de hospitais dentro do mesmo sistema de saúde que enfrentam semelhantes preocupações e necessidades. Criou-se um processo em que gestores locais podem conduzir uma agenda de ATS, e ao mesmo tempo melhorar a probabilidade de que ATS será efetivamente utilizado.

As avaliações econômicas em saúde subdividem-se em quatro modalidades: custo-minimização, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício (Drummond *et al*, 1997). As análises de custo-efetividade estabelecem uma relação entre os recursos econômicos gastos e os efeitos clínicos produzidos; as análises de custo-utilidade estabelecem uma relação entre os recursos gastos e as mudanças na qualidade de vida ganha e as análises de custo-benefício estabelecem uma relação entre os recursos econômicos gastos e recursos monetários não gastos. Alguns autores (Gold *et al*, 1996) tratam as avaliações econômicas em geral como de custo-efetividade, sendo os demais tipos específicos desta.

Análise de custo-efetividade

Na análise de custo-efetividade não se atribui valor monetário aos impactos das intervenções em saúde, eles são medidos considerando o efeito mais apropriado, sensível e mensurável da tecnologia sobre a condição de saúde estudada. Unidades de medição para estes estudos podem incluir número de doenças evitadas, internações prevenidas, casos detectados, número de vidas salvas ou anos de vida salvos. A unidade de medida selecionada deve ser aquela com o impacto mais relevante para a análise.

As análises de custo-efetividade, atualmente, são as análises de avaliação econômica de intervenções em saúde mais comumente realizadas. Sua maior aplicabilidade na área da saúde é na comparação entre alternativas que competem entre si, ou seja, duas estratégias possíveis, mas que não poderão ser implantadas concomitantemente. Na avaliação de duas intervenções são calculadas razões que expressam o custo adicional necessário para atingir uma unidade extra de benefício clínico.

A razão de custo-efetividade é definida como a diferença entre o custo de duas intervenções, dividida pela diferença entre as suas consequências em termos de saúde (efetividade). A principal desvantagem deste tipo de estudo é na comparação entre resultados de estudos com unidades diferentes.

Na análise custo-efetividade, enquanto os custos são medidos da maneira tradicional, isto é, em termos monetários, os benefícios resultantes são calculados em

unidades físicas de resultados, adequadas às características da tecnologia em questão – por exemplo, tumores detectados, episódios de doença, hospitalizações e mortes evitadas ou anos de vida ganhos. As duas últimas medidas de resultados mencionadas constituem as mais frequentemente utilizadas na ACE. O desenvolvimento de unidades de impacto em saúde como os QALYs, capazes de combinar uma medida de “quantidade” de saúde ganha (por exemplo, anos de vida adicionais para o indivíduo) com uma medida de qualidade da vida ganha, deu origem à metodologia de avaliação econômica conhecida como *análise custo-utilidade*.

Nesta última (na prática, um caso particular da ACE), o ajuste pela qualidade dos anos de vida adicionais ganhos pelo indivíduo está baseado em um conjunto de “pesos” denominados “utilidades”, um valor para cada estado de saúde possível e que reflete as preferências dos indivíduos por esta ou aquela situação de saúde. No entanto, quando não existem as informações necessárias ao cálculo de anos de vida com qualidade para populações especificadas, estimativas essas que exigem certos cuidados no seu desenvolvimento, têm sido utilizadas com resultados satisfatórios as medidas mais tradicionais de resultado ou impacto de uma intervenção sobre a população em questão.

A comparação entre os resultados em termos de unidades físicas e os custos associados aos diferentes programas ou intervenções dá origem à denominada *razão de custo-efetividade*. Esta razão possui natureza *incremental*: representa o custo por unidade incremental de resultado na saúde ao implementar-se uma determinada intervenção (em relação à melhor alternativa disponível), tornando possível, conseqüentemente, identificar o programa que apresenta o menor custo por unidade de resultado adicional, isto é, o programa mais custo-efetivo. Em outras palavras, a ACE permite comparar os graus de efetividade e eficiência relativos entre programas destinados a obter os mesmos resultados. Ordenando-se as alternativas de programas de acordo com a sua razão custo-efetividade – por exemplo, utilizando-se em primeiro lugar as intervenções com menor custo por unidade de medida adicional ganho –, é possível estimar o máximo resultado possível em saúde dado um orçamento limitado.

Análise de custo-utilidade

As análises de custo-utilidade são um tipo especial de custo-efetividade, na qual a medida dos efeitos de uma intervenção considera a medição de qualidade de vida relacionada com a saúde. Expectativa de vida, anos de vida salvos ou sobrevida são desfechos usuais nas ACE, nos estudos de custo-utilidade, a unidade de medida do desfecho usualmente utilizada é a expectativa de vida ajustada para qualidade ou anos de vida ajustados pela qualidade QALY⁴s .

A diferença entre expectativa de vida e expectativa de vida ajustada para qualidade é relevante nas situações em que existe um aumento da sobrevida em condições de saúde que não são perfeitas ou quando terapias não alteram sobrevida, mas somente qualidade de vida. Neste tipo de análise, uma medida comum a qualquer intervenção é utilizada para comparar impactos de programas alternativos, sendo os impactos expressos como QALYs. Os QALYs são obtidos pela quantificação da sobrevida do indivíduo, multiplicada pela qualidade de vida, aferida por meio de questionários específicos. Esta medida facilita a visualização das consequências sobre a saúde em geral das doenças para os tomadores de decisão, reduzindo a subjetividade na interpretação de eventos evitados, ou valores implícitos em condições de saúde ou ganhos em anos de vida.

Em alguns estudos internacionais, outra medida unificada que tem sido sugerida são os anos de vida ajustados pela incapacidade física DALY⁵s , trata-se de uma medida de desfecho muito utilizada pela Organização de Mundial da Saúde para quantificar o impacto global da doença, ela reflete a limitação funcional (p. ex.: surdez pós-meningite) e mortalidade prematura. São ajustadas para a idade, gênero e duração da enfermidade. A principal vantagem dos estudos de custo-utilidade é que os mesmos permitem a comparação entre diferentes estratégias de intervenção em saúde direcionadas a diferentes condições de saúde.

Análise de Custo-benefício

A análise de custo-benefício ocupa posição de destaque nas discussões sobre avaliações econômicas, especialmente entre os economistas, por ser considerada a mais

⁴ Quality-Adjusted-Life-Year

⁵ Disability Adjusted Life-Years

abrangente e que permitiria contemplar todos os aspectos da eficiência alocativa, envolvendo questões sanitárias e não sanitárias de determinado programa ou terapia. Por ser um método no qual os custos e benefícios são relatados usando uma métrica comum (unidades monetárias), os resultados destes estudos podem ser comparados com os resultados de estudos de uma ampla gama de programas públicos. Os estudos de custo-benefício permitem avaliar o quanto a sociedade, por exemplo, está disposta a pagar pelos efeitos de programas ou políticas (os benefícios) com os custos de oportunidade dos mesmos.

Os custos de oportunidade refletem o que é gasto com determinado produto, mais o valor intrínseco associado ao mesmo, na medida em que os recursos poderiam estar sendo empregados em outros setores ou atividades mais rentáveis. Em outras palavras, custo de oportunidade é definido como o valor de um bem no seu melhor uso alternativo ou o verdadeiro valor de recursos sacrificado pela sociedade. Em um mercado competitivo, o custo de oportunidade é refletido no preço de mercado. Entretanto, em setores não estáveis ou com desequilíbrios, o custo real pode não refletir custo de oportunidade (Drumond; McGuire, 2001).

Nas análises de custo-benefício, atribui-se aos benefícios ou impactos de uma ação em saúde um valor monetário. Os resultados destas análises são apresentados em benefícios líquidos (benefícios da intervenção menos os custos da intervenção). Os benefícios líquidos podem ser utilizados e comparados a uma variedade de atividades com medições não similares de impactos para a saúde, uma vez que estes impactos seriam também mensurados em valor monetário. Este tipo de estudo pode ter uma utilidade maior na medida em que permite uma comparação dentro e entre os setores da economia. Os resultados deste tipo de estudo indicam se uma estratégia específica direciona para o ganho líquido ou perda líquida. Esta informação pode auxiliar os tomadores de decisão a realizar seleções dentre vários programas ou estratégias dentro de um programa.

Várias metodologias têm sido descritas para construir desfechos monetários em saúde, entre elas: (1) capital humano; (2) preferências e (3) análise de contingência ou preferências explícitas de disposição a pagar, do inglês *willingness-to-pay*. Brevemente, pelo enfoque do capital humano, a utilização de um programa de saúde pode ser vista

como o retorno em investimento que um indivíduo saudável produziria, considerando seu salário médio de mercado, como ganhos e retornos no futuro. (Brasil, 2008).

Análises de preferências consideram a relação entre riscos em saúde (*wage-risk*) com determinado trabalho e o salário (ou recompensa) que indivíduos demandam para aceitar o trabalho. Estudos de contingência para valorizar efeitos em saúde ganharam um destaque maior nas análises de custo-benefício. Como o nome sugere, envolve a aplicação de questionário com cenários hipotéticos de saúde e terapias em questão em que os indivíduos devem escolher o valor máximo que estão dispostos a pagar pelo benefício oferecido ou aceitar pelo benefício removido. (Zarnke; Levine; O'Brien, 1997; Haddix *et al*, 2003).

A principal limitação ou dificuldade dos estudos de custo-benefício é a transformação monetária do benefício clínico. A atribuição de valores monetários em impactos para a saúde, especialmente a vida humana, é uma tarefa difícil e controversa, o que resulta em pouca utilização dessa metodologia nas avaliações econômicas. O valor de evitar dor e sofrimento (classificado com um custo intangível) apresenta um problema similar. (Haddix *et al*, 2003). Na área da saúde são raros os estudos de custo-benefício.

1.1.2 QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE

Qualidade de vida é um termo genérico que envolve aspectos relacionados às capacidades físicas e mentais de um indivíduo, abrangendo também componentes emocionais, sociais, econômicos e circunstanciais. Do ponto de vista prático, os profissionais de saúde estão mais interessados em aspectos da qualidade de vida que estão diretamente relacionados com a saúde. Por estes motivos, usualmente, o termo qualidade de vida é restrito aos atributos relacionados à saúde.

Instrumentos para avaliação da qualidade de vida

Comumente, os instrumentos de avaliação de qualidade de vida são questionários com diversos itens, agrupados em dimensões ou domínios que refletem as diferentes áreas que estão sendo avaliadas. Os questionários ou instrumentos podem ser genéricos ou não específicos, procurando avaliar no contexto geral a qualidade de vida.

Instrumentos genéricos podem não ser sensíveis o suficiente para detectar alterações pequenas no estado de saúde de um indivíduo ou alterações características de uma doença em particular. Nestas situações é mais adequado utilizar instrumentos específicos para determinadas doenças ou condições de saúde.

Embora possa parecer simples a utilização e avaliação dos instrumentos de qualidade de vida, a interpretação dos mesmos deve ser muito cautelosa.

Na leitura crítica dos estudos que utilizam instrumentos de qualidade de vida, devem-se procurar evidências de que os mesmos já foram adequadamente validados, em quais populações foram estudados e se o conteúdo dos domínios avaliados são generalizáveis e importantes para o paciente com uma condição de saúde de interesse. No processo de validação dos instrumentos de qualidade de vida quatro atributos são essenciais para que os mesmos sejam utilizados como medidas de desfecho: (1)reprodutibilidade, (2) responsividade, (3) validade do conteúdo (*face validity*) e (4) validade do construto (*construct validity*). A reprodutibilidade avalia o grau de variabilidade intraindividual, demonstrando se o instrumento fornece resultados semelhantes quando aplicado ao mesmo indivíduo numa condição de saúde estável. Responsividade refere-se à capacidade ou sensibilidade do instrumento de detectar alterações clinicamente significativas entre diferentes estados de saúde ou após uma intervenção. Nos dois atributos de validade, o pressuposto é demonstrar que o instrumento mede o que realmente pretende medir, na validade do conteúdo a associação é lógica e teórica e na validade do construto deve ser relacionada com outras medidas objetivas que se propõem a avaliar o mesmo fenômeno. (BRASIL, 2008).

Apesar dos instrumentos de qualidade de vida fornecer informações úteis que permitem a comparação entre diferentes situações ou intervenções, eles não podem ser diretamente utilizados na tomada de decisões clínicas que levam em consideração conceitos de custo-utilidade. Para a tomada destas decisões é necessário que haja uma medida única que reflita o impacto de diferentes intervenções (como medicamentos, cirurgias ou programas de reabilitação) nas mais diversas condições clínicas (insuficiência cardíaca, hipertensão, doença pulmonar crônica, diabetes mellitus, entre outros). Estas medidas fornecem um valor sumarizado de qualidade de vida e são denominadas preferências, valores ou utilidade.

Uma teoria bem estabelecida do campo da economia para guiar a mensuração das preferências é a Teoria de Utilidade Esperada de Morgenstern Neumann (Torrance, 1997). As utilidades mensuradas em acordo com a teoria da utilidade apresentam propriedades de escala. Tipicamente, ao se estimar a utilidade de um estado de saúde a gama de valores em potencial deve estar entre 0 (morte) a 1 (saúde perfeita). Os QALYs são então calculados como a soma do produto de um número esperado de anos de vida no estado de saúde com a qualidade de vida vivenciada (i.e, pontuação de preferência) em cada um destes anos⁶.

Existem diversas metodologias (*standard gamble*, *time trade-off*) que podem ser empregadas para converter instrumentos de qualidade de vida em medidas de utilidade. Entretanto, utilizando medidas de utilidade, dados sobre qualidade de vida e expectativa de vida podem ser incorporados para que a real efetividade de uma intervenção seja analisada. Teoricamente, estas duas variáveis podem ser colocadas em um *continuum* até o final da vida. Diversos termos têm sido usados para descrevê-la: anos de vida ajustados pela qualidade de vida, expectativa de vida ajustadas pela qualidade e anos de vida ajustados para condição de saúde. Convencionalmente, os anos de vida ajustados para qualidade têm sido calculados multiplicando o valor da qualidade de vida em um determinado estado de saúde pela duração daquele estado. A vantagem de utilizar QALY como uma medida de desfecho é que a mesma leva simultaneamente em consideração benefícios por impacto na morbidade (melhora na qualidade de vida) e redução da mortalidade (aumento da sobrevida). (Brasil, 2008).

1.1.3 COMPONENTES DAS AVALIAÇÕES ECONÔMICAS EM SAÚDE

As etapas para elaboração da análise econômica em saúde exigem rotinas sistemáticas, similares aos rigorosos padrões da pesquisa clínica tradicional. A seguir é descrito o passo a passo da análise de custo-efetividade. A estrutura da avaliação econômica e seus componentes têm suas definições condicionadas pela doença e

⁶ Por exemplo, se um indivíduo atribui a sua utilidade de 0,5 para câncer de próstata, a expectativa de vida com a doença é de dez anos, então o número resultante de QALY seria de 5 ($=0,5 \times 10$). Em outras palavras, dez anos com câncer de próstata seria equivalente a cinco anos com saúde perfeita. (BRASIL, 2008).

tecnologia sob análise. A dimensão econômica interage com aqueles condicionantes, afetando por sua vez a estrutura da avaliação assim como os dados e métodos utilizados.

Desenho de estudo como premissa da análise

As avaliações econômicas devem ser elaboradas de acordo com os melhores padrões de qualidade e comunicando seus resultados com adequada clareza de pressupostos, dados e modelização (Weinstein *et al*, 2003). A transparência e o cuidado para a elaboração e divulgação dos resultados das avaliações econômicas de vacinas são recomendações que vêm se fortalecendo na literatura (Beutels *et al*, 2003).

Figura 1 Etapas para Elaboração da Análise Econômica

Fonte: Elaboração Própria

Perspectiva (ponto de vista) da análise

Os desfechos e os custos de se utilizar uma intervenção dependem da perspectiva da análise. Existem potenciais conflitos de interesse entre os vários participantes do sistema de saúde: médicos, pacientes, operadoras de planos de saúde, governo e sociedade. Adota-se, sempre que possível, a perspectiva da sociedade, na qual

todos os custos e desfechos incorridos são computados, independentes de quem financiou ou de quem se beneficiou de determinada intervenção.

Por exemplo, na perspectiva do pagador (operadora de plano de saúde) o custo direto (hospitalização, honorários médicos) relacionado à intervenção é mensurado, porém o custo indireto resultante da improdutividade e absenteísmo não é computado, pois não é contemplado por este pagador. Na perspectiva da sociedade, tanto custo direto quanto indireto possuem importância na análise e, por esse motivo, ambos são coletados e estimados.

Custos e desfechos relevantes

Operacionaliza-se esta etapa pela revisão sistemática da literatura para definição das probabilidades de desfechos (evidência documentada) e coleta de todos os custos para estimativa da utilização de recursos com valoração dos mesmos. A mensuração dos custos é uma etapa que apresenta desafios. Os custos refletem o funcionamento da economia na qual se insere a tecnologia, assim como expressam a estrutura organizacional de um determinado sistema de saúde, suas respectivas práticas/conduitas locais, remunerações etc. A mensuração de custos referentes ao tempo do paciente e/ou cuidador, que constituem custos sociais, apresenta, por sua vez, peculiaridades relacionados ao mercado de trabalho em análise.

As estimativas de custos devem ser apresentadas para um determinado ano, sendo necessário o desconto caso os custos estejam em moeda de diferentes anos. Como os estudos de avaliação econômica em saúde têm tradição em países desenvolvidos, as taxas de desconto apresentadas na literatura refletem realidades específicas. A preocupação com as análises de custo-efetividade feitas para o Brasil deve ser a de adequar os estudos à realidade brasileira, de modo a não simplesmente importar dados que não sejam consistentes.

Geralmente as análises de custos sugerem uma sequência estruturada:

a) definição do propósito ou escopo da inclusão de custos (dado que a análise de custo muitas vezes é o fator que irá definir a avaliação, devem-se informar os tipos de custos que serão incluídos e o motivo),

b) Identificação dos recursos a serem usados e seus custos econômicos: a análise deve determinar quais recursos, trabalho, capital, suprimentos, serão atribuídos as doenças;

c) Derivar as aplicações dos mesmos, podendo ser utilizado para políticas e análises de programas, elemento de custo-efetividade, elemento de avaliação entre duas tecnologias;

d) Demonstrar a análise de custo de maneira clara e acurada, não somente o resultado final, mas os dados e métodos assumidos. (Brasil, 2008).

A identificação e mensuração dos custos da atenção à saúde apresentam grande complexidade, pois os custos têm como contexto, a realidade econômica onde a tecnologia está sendo adotada.

Outra perspectiva de análise para as avaliações parte do reconhecimento do paciente e o cuidador como agentes importantes no processo, de maneira a verificar como o hábito, a renda e padrão de consumo podem ser afetados, permitindo assim a ideia de custo social⁷. Estes por sua vez, são altamente influenciados pelo mercado de trabalho e a estrutura social do local do estudo.

Taxa de desconto (*discounting*)

Muitas análises ocorrem em diferentes momentos no horizonte de tempo do estudo. Para realizar comparação direta entre custos e desfechos em diferentes momentos no período de tempo estudado, é necessário realizar o chamado "desconto".

Desconto é a técnica que permite esta comparação. É particularmente importante em saúde, onde o custo pode ocorrer imediatamente, enquanto o desfecho ocorre tardiamente, por exemplo, em programas preventivos como vacinação ou para tratamentos de doenças crônicas.

⁷ Custo social, em economia, representa todos os custos que são associados a alguma atividade econômica. Abrange os custos advindos da produção de certo produto (custo privado) e os custos externos à firma, que são percebidos pela sociedade como um todo (externalidade).

Trata-se da aplicação de uma taxa de desconto para obter o valor presente de todos os custos que acontecem em diferentes momentos no tempo. Nas análises econômicas em saúde varia de 3% a 6%.

Ao utilizar estimativas de custos, deve-se levar em consideração, o ano da análise do estudo, a moeda corrente local, o câmbio e a taxa de inflação do período, apresentando uma taxa de desconto, na verificação de estudos de custos que contenham moedas de diferentes anos. A preocupação com as análises de custo-efetividade feitas para o Brasil deve ser a de adequar os estudos à realidade brasileira, de modo a não simplesmente importar dados que não sejam consistentes⁸.

Nos programas de prevenção com ganhos de saúde futuros, como os programas de vacinação infantil ou programas de rastreio, o desconto sobre os efeitos de saúde tem um forte impacto sobre os resultados das análises de custo-efetividade. Em muitos estudos, o impacto é tão grande que a taxa de desconto pode claramente influenciar a tomada de decisão. Para as intervenções curativas, tais como diabetes ou intervenções na área da oncologia, a taxa de desconto é provável que seja muito menos influente na tomada de decisão. Assim, em resumo, usando a mesma taxa de desconto para a saúde e para os efeitos monetários podem conduzir a decisões favoráveis para as decisões curativas em comparação com intervenções preventivas. (Bos, 2005).

As principais razões subjacentes para os descontos estão em diminuir a utilidade marginal, de preferência o tempo e os custos de capital. Utilidade marginal decrescente existe por causa do crescimento futuro, ou seja, o valor relativo de uma mercadoria diminui. De acordo com as diretrizes, a análise custo-efetividade deve ser realizada a partir da perspectiva da sociedade. No entanto, também foi afirmado que as preferências individuais de tempo, pois o valor presente de anos de vida futura é uma questão do consumo privado, devem ser incorporados na análise.

Razão de custo-efetividade

A diferença dos custos (no numerador) entre as alternativas é dividida pela diferença da efetividade (no denominador), obtida com as alternativas analisadas. Com esta operação obtemos a custo-efetividade da intervenção e a possibilidade de mensurar

⁸ Usualmente os estudos de avaliação econômica em saúde são feitos em países desenvolvidos, para tanto as taxas de desconto apresentadas na literatura refletem realidades específicas.

o benefício para cada unidade de custo. Podemos comparar duas intervenções, subtraindo o custo da intervenção "A" pelo custo da intervenção "B", dividido pela efetividade "A" menos a efetividade "B". O resultado demonstrará o custo-efetividade incremental (adicional) da alternativa "A" em comparação a alternativa "B".

Análise de sensibilidade

É quando se testa a estabilidade da conclusão do estudo através da variação de algumas premissas (por exemplo: incidência da doença, capacidade instalada de leitos, percentual de cobertura de imunização da população, custo da vacina etc.). Com esta análise podemos definir o intervalo de confiança do estudo.

A análise de sensibilidade é parte obrigatória de toda avaliação dada a existência da incerteza nas estimativas de dados (epidemiológicos, eficácia, custos etc), e podem ser utilizadas metodologias de análises univariada ou multivariada e até mesmo a análise probabilística.

1.1.4 CUSTOS E MÉTODOS DE VALORAÇÃO

A avaliação econômica elaborada na a perspectiva da sociedade considera todas as pessoas afetadas pela intervenção e todos os resultados de saúde (efeitos) e custos importantes que dela resultam, não importando quem se beneficia (ou não) com os resultados de saúde ou sobre quem recaem os custos, inclusive aqueles custos (monetizáveis ou não) que recaem sobre o paciente ou sua família. De outro ponto de vista, tanto parte dos custos quanto parte dos resultados pode ser omitida, se não são do interesse do tomador de decisão. Ainda que uma avaliação econômica seja feita com o ponto de vista do governo (SUS), ou da indústria, ela deve apresentar também uma estimativa feita do ponto de vista da família ou da sociedade (Russel *et al*, 1996).

É bem conhecida a variabilidade de preços e custos entre diversos países. Em análises de custo-efetividade, a questão crítica não é o custo em si, mas o valor relativo de cada recurso em saúde que está sendo considerado. Também, é importante ressaltar que os preços geralmente não refletem os custos, embora muitas análises econômicas publicadas usem este pressuposto. Recomendações de painéis de custo-efetividade

(Weinstein *et al*, 1996) e também de diretrizes do NICE (NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE, 2004) indicam que quando métodos de valoração de qualidade de vida ou utilidade são utilizados nos estudos, cabe ao pesquisador demonstrar que os resultados da análise econômica em questão refletem os valores de preferência da população do local onde o estudo foi realizado.

É útil fazer a distinção entre os custos suportados pelo setor de saúde e os suportados pelos doentes e suas famílias, incluindo perda de produtividade. A terceira categoria são os custos futuros que são uma consequência da intervenção. Cada uma destas categorias de custos são examinadas em mais detalhes a seguir. No entanto, é importante reconhecer que a escolha de quais os custos a incluir depende principalmente da perspectiva de análise, e que a perspectiva, por sua vez, é influenciada pela abrangência da análise e alvo audiência.

As estimativas dos custos nas avaliações econômicas em saúde

A expansão dos estudos de custos e de avaliações econômicas em saúde publicados, com estimativas de custos que apresentam grande variabilidade mostra a importância da atenção a ser dada à validade das estimativas de custos e métodos utilizados. Os métodos são apontados como fator nuclear da variabilidade nos estudos de custo-efetividade e das variações das estimativas de custos propriamente (Adam *et al*, 2003; Akobundu *et al*, 2006), tanto custos diretos, quanto indiretos e custos futuros.

Nas avaliações econômicas em saúde devem ser identificados os custos e resultados decorrentes da utilização na atenção à saúde de uma determinada tecnologia. Na literatura, os custos têm sido divididos entre diretos e indiretos. Os custos diretos são aqueles diretamente relacionados ao tratamento da doença, e os indiretos são aqueles relacionados com os ganhos ou perdas de produtividade, relacionados às doenças ou morte e são também chamados de custos de produtividade, associados à morbidade e à mortalidade (Gold *et al*, 1996).

A estimativa dos custos, segundo Drummond *et al*. (1997), implica três etapas: (1) a identificação dos custos relevantes à avaliação; (2) a mensuração dos recursos utilizados; e (3) a valoração dos recursos.

Hornigren (2003) e Perrin (1988) referem que os custos podem ser "diretos" ou "indiretos", dependendo de como eles são medidos, mas o nível de precisão e detalhe de medida é mais ou menos determinado pela contabilidade de custos / sistema de informação implantado.

Aspectos essenciais para os estudos econômicos

O *Microcosting* é melhor opção de valoração para serviços mais complexos e quando recursos humanos têm peso maior. Quando tecnologias (medicamentos, equipamentos etc) são a maioria do uso de recursos, *gross-costing* é uma boa aproximação (Mogyorosz *et al*, 2005).

O método *microcosting* pode se basear em métodos observacionais (questionários, entrevistas, classificação contábil etc) e métodos baseados em participantes (ensaios clínicos, questionários pelo correio etc), com coleta de dados primários. O *gross-costing* pode ser feito a partir de bancos de dados administrativos, sistemas de DRGs (*Diagnosis-related Groups*) etc, basicamente dados secundários.

Os resultados do *Microcosting* podem ser apresentados como estudos autônomos ou utilizados como insumos diretamente nas análises de custo-efetividade. Os dados a nível individual são relevantes para dar precisão aos resultados em estudos de custo-efetividade. Estes estudos devem ser considerados como primeira escolha em estudos onde (a) a intervenção ou tratamento é novo de modo que não houve oportunidade de calcular um custo médio, (b) o objetivo do estudo é analisar a variação no âmbito do processo, e (c) os métodos de estudo incluem a incorporação de bens sem mercados onde estimativas de custos padronizados são menos prováveis de existir. (Frick, 2009).

Microcosting refere-se à análise detalhada das mudanças no uso de recursos devido a uma intervenção em particular, num espaço de tempo e estudos de movimento. Essa coleta detalhada, de baixo para cima, de dados sobre a utilização dos recursos pode ser necessária quando as alterações estão sendo feitas nos serviços existentes (adicionando um estágio extra ou teste). Utilizar *microcosting* na avaliação requer um trabalho personalizado já que os preços não são susceptíveis a disponibilidade. Embora muitos analistas sejam a favor do *microcosting*, ele tende a ser um método caro e corre o risco de ser muito específico, com baixo potencial para generalização. (Raftery, 2000).

O *Gross-costing* ou análise de custo de cima para baixo atribui um orçamento total para os serviços específicos, como internação hospitalar ou visitas dos médicos, de acordo com regras diferenciadas. A simplicidade do método pode ser compensada por uma falta de sensibilidade, que por sua vez depende do tipo de dados de rotina disponíveis. A escolha entre *microcosting* e *gross-costing* depende das necessidades da análise. Muitos estudos usam uma mistura dos dois, usando *microcosting* para os custos diretos da intervenção, e *gross-costing* para outras despesas. O valor das despesas efetuadas muito tempo após a intervenção (como internações nos anos seguintes) será, muito reduzido, após o desconto, o que sugere a utilização do *gross-costing* para estes. (Raftery, 2000).

Essa segunda abordagem inicia-se, geralmente, tomando como base para o cálculo um conjunto de sujeitos com a doença sob análise, e nela se estuda o consumo de recursos durante o período de tempo considerado. Uma vez obtidos os custos para esse grupo da população, pode-se realizar a extrapolação para se obter o valor referente ao seu total.

O custo da doença em relação à sua prevalência considera todos os casos existentes durante um período de tempo determinado, em geral um ano, assim como os recursos utilizados para sua prevenção, tratamento e reabilitação. Habitualmente também se incluem na análise os efeitos provocados em consequência da morbidade e mortalidade durante o ano considerado. Trata-se de uma abordagem que se poderia qualificar de contábil e macroeconômica ou setorial. Por outro lado, o custo da doença baseado na incidência concentra-se nos casos novos da doença que foram detectados em um determinado ano, e no consumo de recursos que eles implicam, a partir de seu diagnóstico até a superação da doença, seja por cura ou falecimento. Essa abordagem requer uma análise detalhada do curso da doença e pode-se qualificá-la de microeconômica e epidemiológica. (Yabroff *et al*, 2009).

Há uma interação fundamental entre os aspectos econômicos e as considerações epidemiológicas no custeio da doença. Estimativa do custo de prevalência de um determinado ano requer no mínimo, os dados sobre a prevalência da doença para este ano. Estes podem ser obtidos através da observação direta dos pacientes existentes ou outros dados derivados da incidência e sobrevida da doença. Já estimativas de custo de incidência da doença requer, necessariamente, dados de incidência e sobrevivência. Se,

como provavelmente em alguns casos, o custo varia de acordo com gravidade da doença, podem ser necessárias informações sobre o tempo gasto em cada nível de severidade, e os custos associados para cada nível. Muitas análises de custo-efetividade têm-se concentrado muito mais fortemente sobre a estrutura epidemiológica do modelo de custos que a utilização de recursos e parâmetros de custos. (Barlow, 2009; Marshall e Hux, 2009; Hoerger, 2009; Yabroff *et al*, 2009).

1.1.5 TIPOS DE CUSTOS

Custos Diretos

Os custos diretos se subdividem em custos no cuidado da doença e custos de transporte. Os primeiros são também chamados na literatura de custos médicos diretos. Os custos no cuidado da doença englobam atividades dos profissionais de saúde, o uso das instalações físicas, medicamentos, exames etc⁹. Os custos diretos não compreendem apenas os recursos referentes a sua utilização nos ambulatórios, hospitais ou unidades prestadoras de serviços de saúde. Há um custo de deslocamento até estes locais, que são os custos de transporte. Desta forma, quando se fala de custo domiciliar, somente são contabilizados para este os custos do cuidado da doença (medicamentos, materiais etc no domicílio), ao contrário dos custos ambulatoriais ou hospitalares, que também agregam os de transporte. Outros custos diretos à margem do sistema de atenção sanitária, como por exemplo, os serviços sociais, não são incluídos por falta de informações precisas.

Revisão da literatura entre 1995 e 2005 verificou que o número de estudos de custo de doença era três vezes maior do que o publicado entre 1960 e 1980. A identificação de 365 artigos completos (1996-2005) permitiu a identificação e categorização de métodos para estudos de custo de doença (Akobundu *et al*, 2006). Quatro grandes categorias de métodos de estudos de custo de doença foram definidas: método de soma de todos os diagnósticos, método de soma de diagnóstico específico,

⁹ Outros elementos de custos são custos de alugueis, material de escritório, segurança, pessoal etc, que são classificados por alguns autores como custos indiretos (Cyrillo *et al.*, 1998). Na literatura de avaliação econômica de tecnologia em saúde o termo custo indireto é utilizado de outra forma, referente aos custos de perda de produtividade.

método de controle comparável e método estatístico (regressão). O método de soma de todos os diagnósticos (17% dos artigos publicados) é indicado para doenças sem co-morbidade. O mais utilizado é de soma de diagnóstico específico (57% dos artigos publicados), que identifica todos os pacientes com um diagnóstico primário e soma todos os custos para tratamento daquele. Este método pode subestimar custos de co-morbidade dependendo de como estas são atribuídas às causas básicas (diagnósticos primários).

O método de controle comparável (18% dos artigos publicados) se baseia em algoritmos para parear pacientes e então estimar custos. Sua desvantagem é a superestimação de custos incrementais mesmo após controle de co-morbidade, porque as condições médicas de co-morbidade não são os únicos fatores de confusão, como, por exemplo, fatores demográficos. As regressões (8% dos artigos publicados), que podem ou não incluir controles comparáveis, podem restringir fatores de confusão, mas também não estão isentas de viés. Especificações incorretas de modelo e distribuições podem comprometer as estimativas de custos. Além disto, apresentam melhores resultados para doenças infecciosas que crônicas, por serem estas multicausais e relacionadas a estilos de vida. Cada método apresenta sua especificidade, vantagem e desvantagem. No entanto, o método de soma de diagnóstico específico se mostra como o de maior disseminação, como ressaltado pela proporção de estudos publicados. (Valentim, 2009).

Vários métodos de contabilidade de custos têm sido desenvolvidos para alocar custos indiretos em custos unitários de serviços. Todos estes métodos de repartição e atribuição têm seus pontos fortes e fracos. A fim de conseguir absorver corretamente e todos os diferentes tipos de custos indiretos, as instituições podem utilizar diferentes métodos de atribuição. A seleção pode ser determinada pela natureza das despesas gerais. A escolha do método de alocação pode ter um impacto significativo nos custos unitários (MacKerrell, 1993).

Custos Unitários

Existem várias maneiras para calcular os custos unitários, embora a maioria dos métodos sigam os princípios do custo de absorção total. Isto significa que todos os custos (diretos e indiretos) relativos à prestação de um serviço específico são incluídos

no cálculo de custos. Existe um consenso sobre os princípios fundamentais da alocação de custos. Idealmente, os custos deverão ser rastreados diretamente se é possível de forma economicamente viável. Os custos indiretos (despesas gerais) devem ser atribuídos às áreas de serviço com base na utilização efetiva ou de bases na causa e efeito. Além disso, existe um acordo muito difundido na literatura que a comparação de custos pode ser significativa somente se os custos são medidos da mesma maneira (utilizando metodologia padronizada de custeio e cumprimento razoavelmente bom).

Da mesma forma, a comparação de custo internacional deve seguir os princípios acordados de custeio. Por exemplo, (a) utilização de recursos deve ser medida de forma precisa e detalhada (custos são calculados com base na absorção integral), (b) despesas gerais (custos indiretos) devem ser alocados e distribuídos de forma justa, quando possível cobrada diretamente, e (c) subvenções transversais devem ser evitadas.

Além disso, métodos de custeio devem ser transparentes, e os dados devem ser relatados de forma desagregada, bem tabulados de forma a promover a transparência, para permitir uma análise mais aprofundada de outras perspectivas e para permitir a aplicação de diferentes hipóteses.

O pré-requisito para o cálculo dos custos unitários é uma saída bem definida (unidade de serviço). Unidade de cálculo de custos é retrospectivo. Existem várias maneiras para calcular os custos unitários, a maioria deles segue princípios de absorção do custo total. Isto significa que todos os custos (diretos e indiretos) relativos à prestação de um serviço específico são incluídos no cálculo de custos. Estes métodos de custeio podem ser utilizados separadamente ou às vezes eles podem ser combinados. A escolha entre os métodos a seguir depende do (a) a disponibilidade de dados de qualidade sobre utilização de recursos (por exemplo, planilhas), (b) a complexidade do serviço, (c) o tipo de utilizadores do serviço, (d) efeitos de cálculo (por exemplo), o cálculo dos custos de transferência de justo ou o cálculo da taxa para os cuidados transfronteiriços, (e) o custo do método contabilístico utilizado pela instituição, e (f) os recursos (tempo, dinheiro e pessoal) disponíveis para custeio, bem como (g) o número e a variedade de diferentes atividades de serviços entregues.

Custo Econômico e Custo Contábil

O conceito de custo econômico, utilizado nas análises custo-efetividade e custo-utilidade (avaliações econômicas), se diferencia do conceito de custo contábil, embora parte dos custos contábeis sejam considerados pelo custo econômico. O custo econômico real de uma intervenção, o custo de oportunidade, é o valor dos benefícios que seriam obtidos caso os recursos requeridos para essa intervenção fossem utilizados na 2ª melhor opção, ou seja, corresponde aos benefícios de saúde perdidos porque alternativa, também relevante, não foi selecionada (Garber *et al*, 1996).

Embora o preço teórico apropriado de um recurso seja o seu custo de oportunidade, a abordagem pragmática para estimar custos econômicos é trabalhar com preços de mercado, ou com gastos relativos a reembolsos (para itens reembolsáveis), a menos que haja razões para não fazê-lo (Drummond *et al*, 1997).

Apesar dos dados de custo contábil poderem ser usados para fazer avaliações econômicas, é comum que eles não sejam suficientemente detalhados ou sejam insuficientes de outra forma. Essas limitações derivam principalmente do fato de que o uso de uma alternativa tecnológica frequentemente implica mudanças na composição e intensidade de uso de uma ou mais tecnologias necessárias à atenção integral ao problema de saúde em foco. Essas mudanças não são geralmente captadas nas médias de consumo de recursos, utilizadas pelo custo contábil, particularmente quando as médias abrangem apenas os custos diretamente associados aos procedimentos comparados. Por outro lado, o custo econômico pode dispensar a apuração de custos dos recursos de uso comum às alternativas comparadas, o que não é o caso do custo contábil (Drummond *et al*, 1997, Krauss Silva, 1992).

Outro ponto não comum entre custo econômico e custo contábil é que na avaliação econômica não só o custo, mas as consequências a serem consideradas dependem do ponto de vista assumido pela avaliação, governo, sociedade, paciente, família, indústria de tecnologias etc, o qual deve ser explicitado (Russel *et al*, 1996, Drummond & Jefferson, 1996). Assim, o gasto de recursos dos pacientes e dos familiares, inclusive o gasto de tempo, não é considerado pelo custo contábil, a menos que ele seja pago, mas torna-se importante quando o ponto de vista da avaliação econômica é o da sociedade (Garber *et al*, 1996). Essa diferença é significativa, por

exemplo, na avaliação de estratégias de atenção que incluem desospitalização (Danzon e Pauly, 2001).

Custo social

O custo social, em economia, representa todos os custos que são associados a alguma atividade econômica. Abrange os custos advindos da produção de certo produto (custo privado) e os custos externos à firma, que são percebidos pela sociedade como um todo (externalidade).

Quando o custo social excede o custo privado, haverá uma externalidade negativa, ou seja, a produção do bem é prejudicial para a sociedade¹⁰. Se o custo privado é maior do que o custo social, haverá uma externalidade positiva¹¹. Para Coase, (1991), se os agentes envolvidos com externalidades puderem negociar (sem custos de transação) a partir de direitos de propriedade bem definidos pelo Estado, poderão negociar e chegar a um acordo em que as externalidades serão internalizadas.

Os dois casos podem ser referidos como distorções de mercado, pois os recursos seriam alocados de forma ineficiente. Nas análises econômicas, os custos sociais, assim como os intangíveis¹², muitas vezes não são incluídos pela enorme dificuldade de aferição e mensuração.

Custos Indiretos

Os custos indiretos se referem à utilização do tempo pelo paciente ou cuidador, cuja parcela dedicada ao trabalho e lazer se reduz em um estado de doença (Tranmer *et al*, 2005). A perda de produtividade de trabalho na literatura tem buscado incorporar não somente a ausência do trabalho como também a redução de rendimento no mesmo sem ausência (Brouwer *et al*, 2002).

¹⁰ Poluição é um exemplo, pois a empresa não se sente tão prejudicada quanto a sociedade ao produzi-la logo o custo para a sociedade é mais elevado.

¹¹ Por exemplo: Se uma empresa que trabalha com serviços educacionais beneficia indiretamente toda uma comunidade, mas recebe pagamento somente pelo benefício direto obtido pelo receptor da educação. Neste caso, toda a sociedade gostaria de ter mais educação, mas poucos teriam interesse em "produzi-la" sem receber um retorno maior.

¹² Por exemplo, o nível de dor e sofrimento do paciente.

Um problema comum no custeio de um serviço particular é a alocação de despesas gerais (custos indiretos). Estimando o custo inicial de um determinado serviço é relativamente simples, pelo menos em princípio. Por outro lado, as despesas gerais, que gera, especialmente em instituições multiproduto, podem ser problemáticas (Millichamp 1997). Além disso, as orientações metodológicas econômicas da saúde frequentemente não fornecem detalhes suficientes sobre os métodos de alocação de custos recomendados (Adam 2003).

A Teoria Econômica procura mensurar o valor econômico que a sociedade como um todo poderia perder se um indivíduo representativo tivesse morte “prematura” em virtude do incremento de risco de vida causado pela doença (isto é, da redução de sua probabilidade marginal de vida). A inclusão de custos indiretos amplia a perspectiva de análise da avaliação econômica, que passa a refletir a perspectiva da sociedade, permitindo a avaliação dos impactos sociais da introdução da tecnologia.

É necessário e útil definir precisamente o que se entende por “indireto.” No contexto da avaliação de vacinas, os custos indiretos geralmente se referem ao tempo do paciente e / ou pais envolvidos, em receber a vacinação, o tempo dos pais associados para com cuidar de crianças em casos de doença; redução da produtividade do paciente em caso de sequelas da doença no longo prazo, e as perdas de produtividade associadas à morte. Perda de tempo não precisa ser limitada a perdas de produtividade, embora perda de tempo de lazer raramente ter sido considerada. (Kauf,2010).

É importante entender que o custo indireto tem dois significados diferentes na literatura. De um lado, o custo indireto é usado para especificar os custos gerais ou custos não diretamente imputáveis na contabilidade de custos. Por outro lado, os custos indiretos também são usados nos estudos de avaliação de tecnologias em saúde como referência a perdas de produtividade relacionados com as doenças. Para evitar confusão, o termo “custos diretos e indiretos” irá descrever somente a rastreabilidade do custo para o objeto de custo, e na maioria das vezes, "contabilidade de custos indiretos" será referido como despesas gerais e "custo econômico indireto", como custo de produtividade (Jegers, 2002; Millichamp 1997; Perrin 1988; Slothuus, 2000; Wimo, 1997).

Também são os que se referem à morbidade e à mortalidade provocadas pela doença. O que se tenta medir é o impacto que pode ter a doença sobre o aparato

produtivo nacional. O método mais utilizado para o cálculo é o que está baseado na abordagem do capital humano, pelo qual os dias de ausência no trabalho, seja por doença ou por falecimento, se transformam em unidades monetárias por meio da aplicação de remunerações médias. Esse método tem sido amplamente criticado, entre outros motivos, porque não inclui a população que não está integrada ao mercado de trabalho.

Um dado contraditório no estudo de perda de produtividade, diz respeito a valoração do custo de oportunidade individual, dado que em geral esta perda tem reflexo sobre a renda. A literatura define a teoria do capital humano e a teoria dos custos de fricção como resposta a essas questões.

Assim como para custos diretos, não há uma uniformidade da metodologia de cálculo de custos indiretos, metodologia esta que se divide em Método de Capital Humano, Método de Fricção e Método do Painel de Washington (Koopmanschap *et al*, 1995; Liljas, 1998; Brouwer *et al*, 2002; Tranmer *et al*, 2005).

Para Roijen *et al*, 1994, os custos indiretos de uma doença são definidos pela perda de produção ocasionada pelo absentismo, incapacidade ou morte. Vale enfatizar que não é o valor da vida humana, mas os efeitos econômicos da doença, entretanto aspectos importantes como dor e sofrimento, não são captados por essa análise de custos, sendo mensurados normalmente em termos de qualidade de vida.

A importância da perspectiva também deve ser levada em conta, pois as perdas de produtividade são suportadas pelas famílias atingidas e pela sociedade em geral. Conforme será abordado pelo método de fricção, em economias com grande número de desempregados, estes custos podem ter maior facilidade de deslocamento no nível da sociedade. Na verdade, mesmo a nível doméstico, há uma proporção de curto prazo com perda de produtividade, ou seja, durante um episódio da doença, pode-se muito provavelmente obter ajuda de amigos e familiares. As análises de custo-efetividade com frequência têm utilizado o termo “custos indiretos” para se referir aos custos de produtividade, ou seja, associados a perda de habilidade ou a morte. Gold *et al*. (1996), recomendam evitar o uso do termo, pois para a contabilidade isso é interpretado como custo fixo extra ou gastos extraordinários. Para os autores a melhor definição seria “custos diretos em saúde”, e “custos diretos fora da saúde”. Entretanto, essa questão se mostra controversa, pois, na literatura, há a recomendação de se incluir a morbidade

como parte do cálculo de QALY, porém existe uma grande dificuldade em se separar os eventos relacionados com a doença avaliada e com outros acontecimentos adversos (Neumann, 2009).

Koopmanschap (2005), sugere que o conceito de produtividade nas estimativas de custos, deve conter uma série de análises e também a identificação dos custos relevantes bem como o mensurar e valorar. Para o autor, os proponentes da teoria do capital humano, incorporam curto e longo prazo nas estimativas, diferente dos teóricos dos custos de fricção, que são mais conservadores. O método denominado Painei de Washington se propõe a incorporar as consequências da perda de produtividade diante dos efeitos na qualidade de vida.

Teoria do Capital Humano

O meio mais comum de valorizar o gasto do tempo de um indivíduo, família ou sociedade, é a abordagem do capital humano, que valoriza o tempo perdido comparando com o salário bruto de um indivíduo. A justificativa subjacente é a suposição de que os empregadores continuam a contratação do trabalho até que o valor da contribuição marginal para a saída de um trabalhador individual seja apenas compensada pelo custo de empregá-los. No entanto, muitas pessoas nos países em desenvolvimento não são formalmente empregadas, nem têm renda, ou seja, são trabalhadores de subsistência. (WHO, 2008).

O Método de Capital Humano tem sido o mais frequentemente usado quando há o cálculo de custos de produtividade. Ele pressupõe pleno emprego na economia e que qualquer absenteísmo é compensando no curto prazo pelo aumento de produtividade de demais trabalhadores sem alterações de custos para empregadores e para a sociedade. O cálculo é feito pela multiplicação do período de ausência pelo salário proporcional ao período. A teoria Neoclássica, base teórica para o Método de Capital Humano, demonstra que na margem a produtividade iguala o salário real, daí este ser usado para expressar a perda de produtividade.

Mesmo em ausências longas, o método não assume reposição de trabalhadores, no sentido de reduzir custos de produtividade. Consequentemente, as estimativas por este método seriam potenciais e não reais, sendo o máximo de custos de produtividade ocorrentes para a sociedade (Brouwer *et al*, 2002). Economias com níveis salariais

diferentes ou doenças que afetam grupos socioeconômicos específicos exigem um cuidado quando da comparação dos custos de produtividade.

A Teoria do Capital Humano considera que o valor da “vida humana” está associado à contribuição de um indivíduo representativo de um grupo em termos de rendimento à renda total da economia como um todo¹³. Em outras palavras, o valor da “vida humana” pode ser auferido pelo valor presente da contribuição marginal de um indivíduo à renda total para a economia como um todo.

Dessa maneira, alterações marginais na expectativa de vida de um indivíduo representativo, podem ser mensuradas monetariamente pelo diferencial na contribuição marginal desse mesmo indivíduo à renda total.

A Teoria do Capital Humano engloba duas formas básicas de abordagem:

- Produção bruta
- Produção líquida

Na abordagem da produção bruta são consideradas apenas as contribuições marginais positivas dos indivíduos à renda total da sociedade (inclui, portanto, aposentadoria e pensão), ou, em outras palavras, o valor presente da renda futura do indivíduo (princípio da produção sacrificada). (Mishan, 1972; Cullis e Jones, 1992).

Observe-se, na fórmula abaixo, que esse valor é ponderado pela probabilidade marginal de vida do indivíduo. Em termos formais:

$$Lb = \sum Y_n P_x^n (1+r)^{-(n-x)}$$

onde:

Lb = Produção bruta sacrificada (perda bruta)

Y_n = Renda esperada do indivíduo com a idade n ;

P_x^n = Probabilidade que um indivíduo com a idade x esteja vivo com a idade n ;

r = taxa de desconto.

¹³ Uma questão importante na que se refere ao rigor conceitual é entender que a renda total da sociedade que se está referindo não é o PNB ou o PIB (pois, esses agregados macroeconômicos incluem rendimentos que não estão atrelados aos indivíduos como, por exemplo, despesas com depreciação e com investimento), mas a renda pessoal (isto é, as parcelas da renda nacional que são apropriadas pelas Famílias).

A Figura. 2, é uma representação gráfica do fluxo produtivo de um indivíduo ao longo de sua vida pela abordagem da produção bruta. Nessa abordagem consideram-se somente os fluxos positivos, iniciando-se, portanto, com a entrada do indivíduo no mercado de trabalho (t_1) e terminando com sua morte em (t_3) (a redução de patamar em t_2 representa a aposentadoria). Assim, se o indivíduo falecer em t'_3 , toda área subsequente será perdida; se por problemas de saúde o indivíduo se aposentar em t'_2 , haverá também uma perda.

Figura 2 Fluxo produtivo de um indivíduo: Abordagem da produção bruta.

Fonte: Contador, 1981.

Na abordagem da produção líquida são consideradas também as contribuições marginais negativas dos indivíduos à renda total da sociedade. Assim, o que se deve considerar é o valor presente do saldo entre as “adições” e as “retiradas” de um indivíduo à renda total da sociedade. Em termos formais:

$$Ll = \sum_{n=0}^{\infty} P_x^n (Y_n - C_n) (1+r)^{-(n-x)}$$

onde:

Ll = Produção líquida sacrificada (perda líquida)

Y_n = Renda esperada do indivíduo com a idade n ;

P_x^n = Probabilidade que um indivíduo com a idade x esteja vivo com a idade n ;

C_n = Dispendio pessoal do/com o indivíduo com a idade n ;

r = taxa de desconto.

A Figura 3 é a representação gráfica do fluxo produtivo de um indivíduo ao longo de sua vida. A abordagem se dá pela produção líquida, considerando-se também

os “desembolsos da sociedade”. Desse modo, a análise é empreendida desde o nascimento do indivíduo (t_0 ou A). Assim, a sociedade deve arcar com o “ônus” dos indivíduos na infância e após a aposentadoria ou, de maneira mais geral, com “indivíduos improdutivos”.

Figura 3 Fluxo produtivo de um indivíduo ao longo de sua vida: Abordagem da produção líquida

Fonte: Contador, 1981.

Uma abordagem interessante da Teoria do Capital Humano é realizada por Serôa da Motta (1993) e (1994), pois, além da probabilidade de o indivíduo de x anos estar vivo com n anos ($P(1)x^n$), leva em conta também as probabilidades de o indivíduo com a idade x fazer parte da População Economicamente Ativa ($P(2)x^n$) e de estar empregado ($P(3)x^n$). Em termos formais, no caso da produção bruta:

$$Lb = \sum Y_n P(1)x^n P(2)x^n P(3)x^n (1+r)^{-(n-x)}$$

Todavia, a abordagem de Serôa da Motta pode também ser estendida para o método da produção líquida.

$$Ll = \sum (Y_n - C_n) P(1)x^n P(2)x^n P(3)x^n (1+r)^{-(n-x)}$$

A contribuição de Serôa da Motta é bastante importante porque permite que se abandone a hipótese simplificadora da existência de pleno emprego, possibilitando uma estimativa mais acurada segundo os critérios da Teoria do Capital Humano.

Método da disposição a pagar/aceitar (DAP/DAA);

O método de disposição para pagar (DAP), é um dos métodos de atribuição de valores monetários a desfechos na área de saúde, é o "Preferências Declaradas de

Disposição para Pagar /Valoração por Contingência (*stated preferences of willingness to pay - contingent valuation*). Trata-se de um método que emprega entrevistas com questionários, em que são apresentados cenários hipotéticos do programa sob avaliação. Os entrevistados são solicitados a pensar sobre a contingência de um mercado real existente para um programa ou benefício relacionado à saúde, e a revelar o máximo que estariam dispostos a pagar (*willing to pay*) e a sacrificar, negando a aquisição de outros bens, para obter os benefícios do programa avaliado, caso ele estivesse no mercado.

O método da disposição a pagar/aceitar (DAA) pode ser definido como um valor pago ou aceito *ex-ante*, para redução do risco de morte ou para correr maiores riscos de vida. Seria, em outras palavras, uma variação compensatória, uma quantia capaz de tornar um indivíduo indiferente entre uma situação inicial e uma nova, com preços diferentes. Essa variação compensatória é determinada pelo excedente do consumidor (diferença entre o montante efetivamente pago por um bem ou serviço utilizado e quanto o consumidor estaria disposto a desembolsar).

Este método utiliza duas técnicas específicas: os preços hedônicos e a valoração contingente

A DAP/DAA pela vida está associada à DAP/DAA para a redução do risco de morte prematura. Assim, o risco é calculado em função de uma frequência de ocorrência de algo: $\text{Risco} = (f) * (x)$, Onde f = frequência esperada, e x = consequência esperada.¹⁴

Preços hedônicos

Os Preços Hedônicos se baseiam no princípio de que os preços que os consumidores pagam ou recebem são reflexos dos diferentes componentes do bem em questão. Por exemplo, o índice salarial que os trabalhadores recebem é um preço para o seu trabalho que é determinado no mercado de trabalho. Este preço depende das características do trabalhador que podem ser objetivamente medido, em número de anos

¹⁴ Assim, se a frequência de acidentes de carro por ano corresponde a $50 \cdot 10^6$, e a consequência dos acidentes, ou seja, o número de mortes por acidente é de 10^{-3} (em cada 1000 acidentes, uma pessoa morreu), teremos um risco social de: $50 \cdot 10^6 * 10^{-3} = 50\,000$ mortes por ano. O risco individual médio é calculado correlacionando-se o risco social com a população exposta: $\text{Risco individual médio} = \text{risco social} / \text{população exposta}$. Supondo-se uma população de $250 \cdot 10^6$, teremos: $50\,000 / 250 \cdot 10^6 = 2 \cdot 10^{-4}$ mortes por ano. A fórmula correspondente ao cálculo da DAP pela vida seria portanto: $\text{DAP} = \Delta \text{custo} / \Delta \text{risco}$

de trabalho (experiência), e nível educacional. No mercado de trabalho (que se presume ser competitivo), os empregados estão dispostos e aptos a pagar mais para cada característica, tanto em qualidade (tipo) e a quantidade (o montante).

É uma técnica que envolve a revelação das preferências dos indivíduos por um bem ou serviço não disponível no mercado (*non-marketed goods*) a partir de sua explicitação em um mercado de recorrência (substituto). Em outras palavras, permite derivar a disposição a pagar (DAP) por características específicas de um bem ou serviço comercializado, estabelecendo uma *proxy* das preferências individuais por características que não são diretamente comercializadas (por ex.: qualidade ambiental da localização de uma residência, nível de risco de uma ocupação no mercado de trabalho); Problema principal: só considera aqueles impactos que os indivíduos percebem, e na forma que os percebem. A informação imperfeita afeta a percepção do risco (em geral, indivíduos não são capazes de mensurar com acurácia condições de vida e os riscos implicados).

Valoração Contingente

Trata-se uma técnica que envolve a aplicação de um questionário aos indivíduos tendo em vista revelar a DAP por mudanças na provisão de um bem ou serviço não comercializado diretamente no mercado. Nessa técnica, o pesquisador estabelece um cenário hipotético de variação na provisão do bem ou serviço em questão (por ex.: qualidade ambiental e nível de risco de alguma atividade ou ação), fornecendo de maneira explícita e clara as informações acerca dos efeitos das variações para os indivíduos consultados, a fim de que os indivíduos revelem sua DAP, para garantir o aumento da sua provisão (no caso da DAA, aceitar a redução da provisão);

Problemas de distribuição de renda relacionados à valoração contingente também são enfatizados por Keeney and Raiffa (1976, apud, Munda (1996)), pois além da necessidade de se revelar DAPs, há também o fato de que “a taxa marginal de substituição entre a moeda e qualquer outro atributo não é função do nível monetário”.

Uma grande vantagem da CVM é que ela realiza a tarefa de estimar disponibilidade para pagar por bens e serviços sem os mercados existentes.

Críticas ao Modelo

Pode-se afirmar que os dois métodos de valoração da vida humana mais empregados (teoria do capital humano e Disposição a pagar) são diretamente influenciados pela estrutura social e distributiva da economia. Populações expostas ao maior risco de vida podem apresentar as mais diferenciadas composições ou características, diferenciações regionais podem resultar em valores médios de vida bastante distintos em decorrência da composição ou características de suas populações. O efeito do custo de vida sobre a renda real dos indivíduos de diferentes regiões distorce os resultados. A distorção torna-se bem mais intensa quando se trata de países diferentes, uma vez que se introduz incertezas. A Teoria do Capital Humano não leva em conta as preferências individuais entre renda e lazer, nem entre renda e risco de vida. Dessa forma, pode-se sugerir que o nível de rendimento dos indivíduos é resultado, em alguma medida, de suas preferências individuais. (Munda, 1996).

Método de fricção

O Método de Fricção (Koopmanschap *et al*, 1995) assume a existência de custos de fricção, que são custos de transação associados com a reposição de um trabalhador. Como não existe pleno emprego, existem outros trabalhadores dispostos a repor aquele que se ausentou. Perdas de produtividade seriam evitadas com a reposição, sendo os custos mais próximos dos reais. O período de fricção iguala um período médio de férias, necessário para se repor o trabalhador. O valor da perda de produtividade não é estimado pelos salários, mas pelo valor adicional de um trabalhador. Depois do período de fricção, não há mais custos de produtividade adicionais, exceto para custos macroeconômicos mais longos (Brouwer *et al*, 2002).

O Método de Fricção reconhece circunstâncias locais, como taxa de desemprego, e especificidades da ocupação e firmas sob análise (Tranmer *et al*, 2005). Apesar deste método propor uma mensuração mais real dos custos de produtividade, recebe críticas por não ter um referencial teórico tão consolidado como o Neoclássico, além de em casos de convalescença curta não necessariamente haver reposição do trabalhador.

Há muitas circunstâncias em que os custos de fricção são mais apropriados. A teoria do capital humano é baseada na teoria econômica de perspectiva da sociedade e é

a principal técnica para pesquisadores com esse ponto de vista, entretanto, para estimar a perda de produtividade individual, deve-se usar os custos de fricção, que utilizam o custo do empresário na reposição da mão de obra.(Lofland, Pizzie Frick, 2004). A autora conduziu uma revisão sobre a perspectiva da sociedade, de instrumentos que coletam a perda de produtividade.

Foram identificados onze instrumentos; A técnica de Osterhaus, O questionário de Produtividade do trabalho e perda de atividade, questionário de saúde e trabalho, a escala de produtividade de Endicott, Questionário de limitação no trabalho por angina, Questionário de perda de produtividade por migrânea, Índice de produtividade do trabalhador, questionário de saúde e trabalho, Instrumento anônimo para hepatites, questionário de limitação no trabalho e Escala de presenteísmo de Stanford. Esses seis instrumentos captam medidas que podem se converter diretamente em valores monetários, entretanto a grande maioria dos instrumentos são específicos para alguns tipos de doença ou ocupação não devendo ser generalizado.

Painel de Washington

No Método do Painel de Washington, os custos de produtividade não necessariamente precisam ser expressos monetariamente, podendo-o ser em termos de qualidade de vida, entrando desta forma no denominador da razão de custo-efetividade incremental Os métodos de mensuração de qualidade de vida captariam variações de renda decorrentes de redução de produtividade (Gold *et al*, 1996).

Apesar da sensibilidade já mencionada de tais tipos de custos, por refletirem parâmetros particulares de cada sociedade, sejam estes socioeconômicos, institucionais, culturais, ou ainda pela diversidade de métodos, sua inclusão é relevante, uma vez que uma determinada intervenção ou tecnologia de saúde pode ser afetada e afetar tal contexto. A mensuração dos custos indiretos também toca em questões éticas, uma vez que os indivíduos, sendo representados por seu valor no mercado de trabalho e pela economia na qual estão inseridos, refletem falhas ou iniquidades existentes nos mesmos.

Método da Produtividade Marginal

O outro método de valoração adequado para a estimação de custos de saúde é o da Produtividade Marginal na qual se estima a produção sacrificada do trabalhador

associada. Outra forma é analisar o mercado de bens substitutos, em que se faz a avaliação com base em recursos econômicos que foram direcionados para mitigar os problemas. Na avaliação de custos associados à saúde, separa-se o estudo em dois focos: mortalidade e morbidade.

Segundo Pearce (1998), a avaliação para uma mudança no risco que ameaça a vida e a saúde é dada pela soma dos valores que “um indivíduo em risco associa a sua saúde e suas chances de vida, que os outros indivíduos estariam dispostos a pagar para evitar o risco daquele indivíduo, e os custos que a sociedade incorre e que de outro modo não incorreria se aquele indivíduo não sofresse os efeitos do risco em questão”.

Uma vez estimada a disposição a pagar por uma mudança no risco de morte em alguma atividade, pode-se encontrar o Valor de uma Vida Estatística (VVE):

$$VVE = \frac{DAP}{\Delta Risco}$$

Estimado o VVE associado a uma atividade com risco de morte para um indivíduo morador da região metropolitana de São Paulo, pode-se multiplicá-lo por uma variação no risco de vida por outra atividade e estimar a disposição a pagar para evitar mortes por esta outra atividade. Utilizando dados sobre variação de risco de morte, ambos para a cidade de São Paulo, obtém-se o VVE para São Paulo.

Os custos de saúde associados à doenças podem ser classificados em quatro categorias: Gastos médicos associados com tratamento de doenças, Dias de trabalho perdidos resultantes da enfermidade, Gastos para evitar ou prevenir (gastos preventivos) e atividades associadas com tentativas de mitigar a doença e Perda de produtividade associada com os sintomas e oportunidades de lazer perdidas devido à doença.

Dadas as dificuldades de estimar as parcelas referentes aos dois últimos itens, calculou-se o custo de saúde associado à doença somando os gastos hospitalares totais (por faixa etária e por evento) com o valor dos dias de trabalho perdidos devido à doença, calculado com base nos salários médios na região.

É importante notar que o custo da doença, considerados somente os dois itens iniciais, representa apenas uma parte do custo total de saúde associado à doença. Isto significa que a disposição a pagar de um indivíduo para evitar a doença é maior que os gastos incorridos quando este é acometido pela doença, uma vez que o indivíduo está

disposto a pagar uma quantia positiva para evitar dor, mal estar e outros incômodos não medidos nos custos da doença. Esta relação foi estudada por Rowe *et al.*(1996), que fazem uma comparação entre estas duas estimativas calculadas nos EUA, obtendo uma razão entre elas.

Método da Abordagem Social

O princípio é o mesmo daquele utilizado para a DAP, no entanto, quem valora e toma decisões neste caso é o Estado, através de investimentos para a redução do risco de morte prematura dos indivíduos. Uma vez que a sociedade, através de seus processos políticos, de fato toma decisões sobre investimentos que ocasionalmente aumentam ou diminuem o número de óbitos, pode-se calcular um valor implícito da vida humana. Assim, se uma rodovia necessita de reparos que, uma vez executados, reduzirão a probabilidade de mortes, deriva-se desse investimento social o valor da vida estatística estimada pelo Governo.

Este método não é totalmente confiável, pois muitas vezes, as decisões tomadas a nível governamental seguem lógicas políticas que dificilmente se prestam às lógicas quantitativas, já que algumas avaliações são arbitrárias e aleatórias quando algum conflito político está presente.

Para Terreri *et al.*(2002) os custos intangíveis são impossíveis de serem calculados pois incluem a dor e a ansiedade, que prejudicam a qualidade de vida dos pacientes e seus familiares.

1.1.6 AVALIAÇÕES ECONÔMICAS DE VACINAS

Um estudo econômico das vacinas apoia-se parcialmente na carga de doença que pode ser evitada, levando em consideração a diminuição da incidência da mesma e também na competição de recursos entre as vacinas e as demais intervenções, na comparação entre duas alternativas, medindo-se a relação de custo-efetividade entre elas. A decisão de incorporação de uma nova vacina afeta, da perspectiva econômica, não somente custos incorridos e evitados e seu consequente impacto orçamentário, bem como uma capacitação nacional de produção, apropriação e controle de novas

tecnologias, gerando externalidades positivas. Ao exemplo do que ocorre com as outras tecnologias do setor saúde, o número de avaliações econômicas de programas de vacinação também tem crescido nos últimos anos. De um modo geral, a avaliação econômica ainda não é um item obrigatório no processo de decisão de incorporação de novas vacinas nos sistemas de saúde nos países desenvolvidos, muito menos nos países em desenvolvimento.

O processo de tomada de decisão, tomando por base as avaliações, resultará em duas possibilidades: introdução ou não, aguardando cenário mais favorável. Este pode englobar obtenção de mais evidências relacionadas à carga de doença ou novos estudos de custo-efetividade ou mudança de condições, como preços, recursos financeiros, oferta, solidez do programa etc, ou ainda a perspectiva de lançamento de outra vacina para a doença em análise (OMS, 2005).

Dentre as tecnologias de caráter preventivo, as vacinas têm uma tradição mais longa de avaliações econômicas, quando comparadas com medicamentos, tecnologias de caráter terapêutico (Szucs, 2005). As avaliações econômicas de vacinas apresentam especificidades referentes à modelagem da doença, valoração dos desfechos em saúde e desconto de custos e desfechos (Beutels *et al*, 2003; Drummond *et al*, 2007). A primeira especificidade se refere à existência ou não de proteção de rebanho¹⁵, que se caracteriza como uma externalidade positiva, enquanto as duas últimas se referem à separação temporal entre a ocorrência da intervenção preventiva e o momento de aparecimento (ou prevenção quando da intervenção) da doença em questão. Como programas de vacinação significam investimentos presentes para retornos futuros, os custos da intervenção apresentam um peso importante, considerando ainda seu caráter universal freqüente e a tendência de aumento dos preços das novas vacinas.

A avaliação econômica de vacinas apresenta algumas peculiaridades em relação às demais tecnologias na área da saúde, principalmente as terapêuticas, por se constituir em tecnologias que se propõem interferir sobre a incidência de doenças infecciosas, muitas delas transmissíveis, objetivando a sua eliminação em populações determinadas. A mensuração dos benefícios nos casos das vacinas exige uma modelização adequada para cada doença e vacina, dividindo-se os modelos

¹⁵ Efeitos indiretos potenciais do programa de imunização para crianças não vacinadas.

epidemiológicos em estáticos e dinâmicos, sendo estes indicados quando da ocorrência de imunidade de rebanho (Brisson *et al*, 2003; Thiry *et al*, 2003; Brisson *et al*, 2006).

No Brasil, a coordenação do Programa Nacional de Imunização (PNI), através do Comitê Gestor do Ministério da Saúde, desenvolve como parte das suas atribuições formais, atividades contínuas de prospecção sobre as novas vacinas disponíveis no mercado internacional, e análises sobre a necessidade epidemiológica e a viabilidade operacional e econômico-financeira da sua introdução na rotina de imunização proposta pelo PNI. Uma das formas de construir informações que possam contribuir para as suas decisões nessa questão é o desenvolvimento de estudos de custo-efetividade para a realidade brasileira para vacinas já em uso em outros países e com maiores possibilidades de introdução no programa nacional.

A utilização de vacinas tem um grande potencial de crescimento. O mercado mundial de vacinas passou de US\$ 6 bilhões em 2006 para US\$ 10 bilhões em 2008, com estimativa de chegar a US\$ 12 bilhões em 2012 (Homma, 2008). Atualmente, a Europa lidera a inovação e produção de vacinas (Galambos, 2008).

Do ponto de vista econômico, a imunização é tida como importante instrumento para melhorar a sobrevivência e desta forma fortalecer a economia. Ela aumenta as chances de sucesso de uma criança ao atingir a idade produtiva. A vacinação se correlaciona com o rendimento escolar futuro, a produtividade, a expectativa de vida, poupança e investimento. Isto é um reflexo de evidências da importância da saúde como um fator de desenvolvimento econômico e redução de pobreza, ou seja, saúde gerando riqueza além do próprio bem-estar (Bloom *et al*, 2005). Dentre as intervenções públicas de saúde, as imunizações são um das mais bem sucedidas, globalmente (OMS, 2005).

Embora a ACE estime os custos incrementais e os efeitos de uma nova vacina em comparação com prática corrente (que muitas vezes significa não vacinação) e forneça uma estimativa de eficiência ou “valor” da nova vacina, faz-se importante uma análise de impacto no orçamento para estimar o impacto financeiro na utilização anual dos cuidados de saúde e custos para os anos seguintes após a introdução da vacina (Mauskopf, Earnshaw e Mullins, 2005 e Mauskopf *et al*, 2007).

Uma análise de impacto no orçamento prevê uma estimativa do impacto de uma nova vacina com base na sua taxa de captação, bem como da magnitude e o momento de seu impacto sobre a utilização de cuidados de saúde e custos. Na prática porém, nem todos os recursos estarão disponíveis para a introdução da vacina. Não são apenas orçamentos muitas vezes fixos e já destinados, mas os recursos dentro dos orçamentos são frequentemente fixos ou quase fixos (Adang *et al*, 2005).

Custos do Programa de vacinação

Os custos do programa de vacinação, que ocorrem previamente ao evento da doença, dependem de dados econômicos, demográficos, epidemiológicos, tecnológicos e estruturais do programa de vacinação. O custo da tecnologia é dado por seu preço no mercado local. As características demográficas, epidemiológicas e de atuação da própria tecnologia determinam a população-alvo. A estrutura do programa de vacinação possibilita baixas ou altas taxas de cobertura vacinal.

Como os programas de vacinação apresentam características específicas, as diretrizes gerais não são suficientes para padronizar as avaliações daqueles. Por exemplo, há inconsistências nos métodos usados para estimar benefícios futuros dos programas de vacinação e a eficiência relativa desses programas pode ser sensível aos aspectos mais controversos das diretrizes gerais, como a inclusão de custos indiretos e desconto de custos e desfechos. Dado o caráter preventivo das vacinações, a questão temporal é muito importante para os custos (investimento hoje para retorno futuro).

Alguns trabalhos mostram que a avaliação econômica tradicional em saúde pode não refletir adequadamente a relevância das vacinas (Bos *et al*, 2004; Drummond *et al*, 2007). Uma das explicações seria que o desconto correto difere nas intervenções preventivas. O principal efeito de intervenções preventivas é a redução de risco de contrair certa doença durante um período de exposição. A redução de risco, como no caso de vacinação, nem sempre coincide com o momento no qual o impacto nos anos de vida ganhos ocorre.

Primeiro, as vacinas, mais do que outras intervenções médicas, têm grande potencial para produzir economias de recursos (*cost-savings*), mesmo quando apenas os custos médicos diretos são considerados. Para vacinas mais recentes, cada vez mais caras, a redução de custos diretos médicos podem não ser suficiente para compensar os

custos do programa. Em outras palavras, alguns programas de vacinação irão aumentar os gastos com saúde. Isso não quer dizer que esses programas não constituem um bom uso do dinheiro, mas assim como outras intervenções, eles não geram economia de recursos, somente compensações entre os custos indiretos, como custos do tempo do paciente e a produtividade, também são considerados para a morbidade e mortalidade os efeitos e os benefícios da imunidade do rebanho. Como o custo de vacinas e de programas de vacinas aumentam, as estimativas econômicas de custos médicos diretos, poderão ser insuficientes para demonstrar a eficiência econômica. (Kauf, 2010).

A maior parte dos custos nas análises de custo-efetividade dos programas de vacinação são avaliados em um nível estabelecido. Embora essa abordagem possa ser justificada dada a generalizada falta de informação disponível para além de um único ponto no tempo, sofre de dois problemas principais pois quando a economia de custos diretos médicos não é suficiente para compensar os custos do programa, a implantação dos programas de vacinação representarão gastos. Isso não quer dizer que esses programas não representam um bom uso para o dinheiro. Em vez disso, como a maioria das intervenções médicas, podem não gerar redução de custos, no sentido convencional. A inclusão de custos indiretos melhora drasticamente as chances de demonstrar redução do custo total, já que os custos indiretos, relacionados ao paciente como perdas de produtividade podem exceder os custos médicos diretos, quando calculado através da abordagem do capital humano.

Em primeiro lugar, estes estudos relatam frequentemente apenas o custo médio das operações, sem qualquer análise mais aprofundada do custo marginal. Segundo, eles normalmente só consideram o custo com o atual nível de operações sem estimar como as mudanças na escala de operação afetarão os custos médios. Assumem que o programa apresenta retornos constantes de escala. (Elbasha, 2004)

Dada a existência de alguns custos fixos e aumentos dos custos marginais, o aumento dos custos médios deve ser esperado. Isto sugere que as estimativas atuais de custos poderiam ser significativamente tendenciosas. O cálculo dos custos marginais requer uma compreensão de como os custos se comportam com a mudança no número de pessoas vacinadas. Entretanto os estudos de vacinação geralmente relatam análise estática de custos que não foram realizados em conjunto com o inquérito de cobertura. Portanto, na realidade, isso raramente é observável.

Uma abordagem alternativa utiliza métodos estatísticos para identificar o comportamento do custo marginal e assim tiram conclusões sobre a existência e a importância dos retornos de escala.

Embora os estudos contábeis gerem uma estimativa pontual do total de custos em uma produção observada, eles não fornecem informações sobre o que é provável acontecer com as mudanças no preço ou na quantidade de um insumo. Inferências, portanto, não podem ser feitas sobre economias de escala e de escopo, o custo médio só irá coincidir com custo marginal, em condições de economias de escala constantes. (Over,1986).

As abordagens estatísticas podem fornecer uma representação mais realista de como o total custos pode mudar em resposta a diferenças no mix de serviços, insumos, os preços dos insumos ea escala de operações. Os métodos estatísticos, portanto, permitem a substituição entre insumos como preços relativos e mudanças na produtividade marginal.

De fato, a evidência da análise de dados sugere que o custo da vacinação de cada criança adicional pode mudar com a escala de produção. No entanto, isso não significa que a vacinação será menos custo-efetiva quando a cobertura é ampliada, pois o aumento na eficiência pode ser ainda maior do que o aumento dos custos. A maioria das análises também não consideram o potencial de alterações na eficácia da vacinação em diferentes níveis de cobertura, através da imunidade de rebanho acima de um limiar crítico de cobertura.

Finalmente, pode haver ganhos de eficiência ao introduzir vacinas combinadas ou uma combinação de vacinas (economias de escopo), especialmente quando são dados juntamente com o cronograma existente. Por exemplo, os custos associados com a formação, artigos de papelaria e mobilização social pode ser compartilhado entre diferentes antígenos, e não incorridas separadamente para cada vacina individual.

Os efeitos tradicionais de saúde (anos de vida ganhos, QALYs ou vida salvas) são medidas indiretas e parciais dos efeitos de intervenções preventivas. Os benefícios da vacinação deveriam ser incluídos já no momento em que a redução de risco ocorre e não mais tardiamente no período de exposição ao risco. Outra característica das vacinações que justificaria o desconto baseado em redução de risco e não apenas em

efeitos tradicionais de saúde é a redução de transmissão de agente causador em subgrupos da população não vacinadas (imunidade ou proteção de rebanho), para doenças infecciosas.

1.2 ESTUDO DE CUSTO EFETIVIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA

1.2.1 JUSTIFICATIVA DO ESTUDO

A análise apresentada nesta tese é um aprofundamento de subprojeto de pesquisa que se insere em um grande projeto, denominado “Estudos de custo-efetividade da incorporação de novas vacinas à rotina do Programa Nacional de Imunizações: Rotavírus, Varicela, Pneumocócica conjugada, Meningocócica C conjugada e Hepatite A”, cujo objetivo proposto inicialmente foi desenvolver estudos de custo-efetividade para as vacinas mencionadas de forma a orientar o PNI no processo de decisão de inclusão de novas vacinas. Este projeto vem sendo realizado desde 2005 no Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP. Os estudos de vacina contra rotavírus, varicela, pneumocócica conjugada heptavalente e meningocócica conjugada já foram concluídos¹⁶ e o estudo da vacina para hepatite A está em fase de conclusão.

¹⁶ De Soárez PC, Valentim J, Sartori AM, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of routine rotavirus vaccination in Brazil. **Rev Panam Salud Publica**. 2008 Apr;23(4):221-30.

Sartori AM, de Soárez PC, Valentim J, Novaes HMD. Rotavirus Morbidity and Mortality in children in Brazil. **Rev Panam Salud Publica**. 2008; 23 (2): 92-100.

Valentim J, Sartori AMC, de Soárez PC, Amaku M, Azevedo RS, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. **Vaccine** 2008;26(49):6281-91.

Sartori AM, de Soárez PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunization of infants in Brazil. **J Epidemiol Comm Health**. 2010. disponível on line

Novaes HMD, Sartori AMC, de Soárez PC, Hospital admissions and pneumococcal disease surveillance: Estimating pneumococcal disease hospitalizations in Brazil, 2004 – 2006. *Revista de Saúde Pública* 2011; 45:539-47.

De Soárez PC, Sartori AM, Nóbrega LAL, Itria A, Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal infant immunization program with meningococcal conjugate vaccine in Brazil. *Value in Health*. 14(2011), 1019-1027, 2011.

Na tese, ao ter como objetivo estudar novas formas de aferição de custos diversos e inclusão de gastos familiares para o aprimoramento das análises de custo-efetividade foi feita uma análise, mais aprofundada que no estudo original, das proporções de sequelas de meningites meningocócicas e gastos familiares com essa condição de saúde. São apresentadas as premissas epidemiológicas, da vacina e dos custos desenvolvidas no estudo original, por se constituírem em quadro de referência essencial para a compreensão do estudo adicional proposto.

A doença meningocócica continua sendo um agravo de extrema importância na população mundial, com características bastante peculiares quando se consideram manifestações, morbi-mortalidade e ocorrência nas diferentes regiões (Duarte, 2005; Pace, 2008). Ocorre de forma endêmica no mundo todo e em epidemias catastróficas, principalmente na região subsaariana conhecida como “Cinturão Africano da Meningite”, que inclui 21 países, entre Etiópia e Mauritânia. Nessa região, a meningite meningocócica é a maior causa de morte em crianças menores de 15 anos (Teyssou, 2007). As epidemias geralmente surgem em intervalos de tempo irregulares e com magnitudes diversas (Santos, 2005; Puriccelli, 2004; Stella-Silva, 2007; Stephens, 2007).

Pode apresentar evolução rápida e alta letalidade, mesmo em países com assistência médica adequada, e é responsável por complicações graves e sequelas. No Brasil, a doença é endêmica com períodos epidêmicos. No município de São Paulo, de 1995 a 1999, a doença meningocócica foi a segunda causa de morte entre crianças usuárias de creches, sendo responsável por 13% dos óbitos, sendo na faixa etária de menores de 3 anos responsável por 41% dos óbitos (Vico, 2004). Ainda no município de São Paulo, a doença meningocócica foi a quarta causa específica de morte na faixa de 1 a 4 anos de idade em 2007 (Prefeitura Municipal de São Paulo, Boletim CEInfo, 2008).

Não são suficientemente conhecidas as causas do início de uma epidemia em um dado momento e lugar, mas sabe-se que são necessários a presença concomitante de múltiplos fatores, como características do agente etiológico, do hospedeiro e do meio ambiente. Isto inclui a susceptibilidade da população, condições climáticas favoráveis, situação socioeconômica precária, condições essas que favorecem a disseminação da doença, e transmissão de cepas virulentas (Puriccelli, 2004; Teyssou, 2007), o que torna

a prevenção primária da doença por meio de ações gerais sobre a população e o ambiente bastante difícil, sendo necessária uma intervenção específica para cada agente infeccioso, como as vacinas.

Microbiologia

A bactéria causadora da doença, *Neisseria meningitidis* (ou meningococo), um diplococo Gram negativo, tem o homem como único hospedeiro. A transmissão ocorre de pessoa a pessoa, através de gotículas provenientes da via respiratória. Por isso, a transmissão é alta em populações vivendo em ambientes fechados ou semifechados, como militares, estudantes universitários e crianças em creches. A bactéria penetra através da barreira mucosa do trato respiratório superior e adere às células epiteliais (Stephens, 2007; Caugant, 2007). A partir de então, pode se manifestar de diversas formas no indivíduo (Santos, 2005; Duarte, 2005; Stella-Silva, 2007). A ausência de anticorpos bactericidas é o fator individual mais importante no desenvolvimento da doença meningocócica (Stephens, 2007).

Há treze sorogrupos de meningococo, classificados de acordo com a estrutura polissacarídica da cápsula. A cápsula polissacarídica tem papel fundamental na transmissão e colonização, protegendo a bactéria da dessecação, da opsonização e da fagocitose. Seis desses sorogrupos causam a grande maioria dos casos: A, B, C, W-135, X e Y (Stephens, 2007; Informe técnico Institucional da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo: Centro de Controle e Prevenção de Doenças da Coordenação de Vigilância em Saúde, 2007). O potencial para causar epidemias varia de acordo com o sorogrupo (Stephens, 2007; Caugant, 2007).

O sorogrupo A tem sido responsável pelas nos últimos anos pelas maiores epidemias da doença no mundo, principalmente nos países do Cinturão Africano da meningite (com índices que chegam a 1.000 casos/100.000 habitantes), mas também na Rússia e na China (Stephens, 2007). Apesar de já ter causado grandes epidemias na América do Norte e Europa, principalmente nos períodos após a primeira e a segunda guerras mundiais, praticamente desapareceu nessas localidades desde a década de 70 (Pace, 2008; Stephens, 2007; Bertoncini, 2007).

O sorogrupo B é responsável por epidemias de menor intensidade, porém mais prolongadas e ainda está relacionado com altos índices de morbimortalidade em alguns

países (Stephens, 2007). Em estudo realizado na Grécia, República Checa e Noruega, com pessoas que apresentaram a doença e portadores sãos, a proporção de meningococo do sorogrupo B esteve entre 30 e 35% em 1999 e 2000. Quando analisados apenas os pacientes que apresentaram a doença, esse sorogrupo foi responsável por 30% dos casos na República Checa até mais de 70% na Noruega (Stephens, 2007).

Grandes epidemias e surtos localizados vêm sendo causados pelo sorogrupo C. No Reino Unido, esse sorogrupo foi responsável por uma grande proporção de casos de doença invasiva em adolescentes e adultos jovens, tendo início em 1985 e atingindo o pico na segunda metade da década de 90 (Stephens, 2007; Pollard, 2004). O sorogrupo C aparece em segundo lugar nos isolados de pacientes de alguns países europeus (60% na República Checa, quase 30% na Grécia e cerca de 15% na Noruega) (Caugant, 2007).

Diversos surtos causados pelo sorogrupo W-135 têm sido descritos em viajantes para a Arábia Saudita, desde 2001 (Pace, 2008). Em 2002 ocorreu a primeira grande epidemia por esse sorogrupo, em Burkina Faso, com cerca de 13.000 casos e 1.500 mortes. <http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/w135/en/index.html> Acesso em 20/01/09). Apesar do sorogrupo W135 ter sido responsável pelo aumento de casos em 2001 nos viajantes para Mecca, o sorogrupo A ainda é o principal causador de doença meningocócica nessa região (Stephens, 2007; Pollard, 2004; Teyssou, 2007).

O sorogrupo Y vem ocorrendo recentemente nos EUA, Israel e Europa (Stephens, 2007; Cartwright, 2001). A proporção de casos por esse sorogrupo aumentou de 2%, no período de 1989 a 1991, para 19 a 28% de 2000 a 2005, nos EUA (Pace, 2008). Na Europa, esse sorogrupo é o terceiro mais prevalente (Cartwright, 2001).

O sorogrupo X é responsável por surtos em localidades da África subsaariana, com pouca expressão no restante dos países (Stephens, 2007).

Há diversas cepas de meningococo não-sorogrupáveis, que também podem colonizar o trato respiratório superior. Na Europa, um estudo mostrou que 30-45% dos isolados de indivíduos colonizados consistia em bactérias não-sorogrupáveis. Porém, essas cepas foram extremamente incomuns como causadoras de doença invasiva nesse estudo europeu (Caugant, 2007).

1.2.2 EPIDEMIOLOGIA

Mundial

Nos últimos 10 anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que ocorreram 700.000 casos de doença meningocócica com cerca de 100.000 óbitos http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/challenge2004_11_10/en/index.html

Acesso em 20/01/09)

Apesar de a doença poder ocorrer em qualquer faixa etária, as crianças de até cinco anos são as mais acometidas e, mais ainda, as menores de um ano, já que o desaparecimento dos anticorpos maternos aumenta o risco nessa faixa etária (Santos, 2005; Pace, 2008). Porém, em algumas regiões, como nos EUA e Reino Unido, vinha se observando um aumento no número de casos em adolescentes e adultos jovens, nos últimos anos antes da introdução da vacina na rotina (Kaplan, 2006; Maiden, 2008). As condições climáticas também têm influência na incidência da doença meningocócica, e a sazonalidade é evidente na maioria das regiões, com maior número de casos no inverno e outono. Nos períodos de menor umidade relativa do ar há maior transmissão do meningococo (Stephens, 2007). A maior incidência de infecção de vias aéreas superiores no inverno também aumenta o risco de colonização pelo meningococo, aliada ao fato das pessoas estarem mais aglomeradas e em ambientes fechados nesse período. No Brasil, maior número de casos ocorre nos meses de maio a agosto, sendo geralmente o mês de julho o de maior incidência (Kupek, 2004; Fonseca, 2004; Moraes, 2005). O padrão sazonal se mantém mesmo nos períodos epidêmicos (Figura 4) (Moraes, 2005)

A mudança na distribuição etária é um aspecto notável durante as epidemias. Embora os menores de um ano ainda apresentem o maior risco de adoecer, a incidência, ao invés de declinar nos grupos etários seguintes, eleva-se, atingindo índices incomuns entre os adolescentes e adultos jovens, declinando a partir desse ponto. Mesmo a incidência sendo mais baixa entre os adultos e idosos, há registros de casos nesses grupos, evento pouco comum no período endêmico (Fonseca, 2004; Kupek, 2004).

Outro aspecto comum nas epidemias é a taxa de letalidade relativamente mais baixa que a observada nos períodos endêmicos. Tal comportamento pode estar relacionado com a maior rapidez no diagnóstico e no início do tratamento em períodos epidêmicos, como decorrência do acesso mais fácil aos serviços, maior familiaridade

dos médicos com a doença e da prontidão com que a população demanda os serviços médico- hospitalares (Fonseca, 2004).

Figura 4 Distribuição sazonal da doença meningocócica em períodos endêmicos. Município de São Paulo, Brasil, 1953/1965 e 1978/1987 (Moraes, 2005).

A magnitude da incidência da doença meningocócica, no Brasil e em diversos países, é subestimada pela subnotificação, pelas dificuldades de coleta do material para se fazer o diagnóstico etiológico, e em consequência do uso de antibióticos antes da coleta, o que propicia a inclusão de muitas dessas infecções no grupo das meningites sem especificação do agente. Observa-se que, as curvas de incidência das meningites em geral e da doença meningocócica, de certa forma, têm um mesmo perfil, comportamento esse que sugere ser essa última a que, possivelmente, mais influencia a tendência das meningites como um todo, o que reforça sua importância enquanto problema de saúde pública (Ministério da Saúde / FUNASA, 1999).

Há grande variabilidade de incidência nas diversas regiões do mundo. O sistema de vigilância de meningites bacterianas na Europa, que contempla a maioria dos países da Europa ocidental, considera baixa incidência, as taxas anuais menores de 1 caso/100.000 habitantes, incidência intermediária entre 1 e 3 casos, e alta, maior de 3 casos (Cartwright, 2001).

Nos EUA, antes da introdução da vacina na rotina, a incidência variava de 0,5 a 1,1 casos/100.000 habitantes por ano. A faixa etária mais acometida era de menores de 1 ano, e havia outro pico de incidência, cerca de quatro vezes menor, no início da adolescência (Kaplan, 2006). O sorogrupo B era responsável por até 44% dos casos em

2005, seguido pelos sorogrupos C e Y, com 26 e 22%, respectivamente (Kaplan, 2006). Nos países Europeus, a incidência variava de 0,39 a 7,4 (Stephens, 2007), com média anual estimada entre 1,3 e 1,7 casos/100.000 habitantes em meados dos anos 90 (Pollard, 2004). Na maioria dos países industrializados, a incidência nos períodos endêmicos era de até 5 casos/100.000, na era pré-vacinação (Pollard, 2004).

Nos países em desenvolvimento, a incidência atinge 10 a 25 casos/100.000. No “Cinturão Africano da meningite”, área definida desde 1963 como de alta endemicidade, as taxas chegam a 1.000 casos/100.000 nas epidemias, que vêm ocorrendo a cada 5-10 anos, desde 1905 (Pace, 2008; Pollard, 2004; Teyssou, 2007). Esse padrão não é visto em nenhuma outra região do mundo, e as razões para o comportamento da doença meningocócica nessa região não são claras.

O padrão sazonal também é evidente nessa área, com epidemias nas estações secas, de janeiro a maio. Entre os períodos das grandes epidemias, a doença mantém-se em altos índices de endemicidade (Alonso, 2006). Estima-se que cerca de 250 milhões de pessoas vivem sob risco de adoecer nessa região (Alonso, 2006). As epidemias chegam a registrar mais de 150.000 casos, como observado em meados da década de 90 (Stephens, 2007; Teyssou, 2007). Entre 1995 e 2004, ocorreram cerca de 700.000 casos nessa região, com quase 25.000 óbitos (Alonso, 2006). O sorogrupo A é responsável pela grande maioria dos casos na África, mas outros sorogrupos vêm emergindo, como W135 e X (Teyssou, 2007, Alonso, 2006).

Em 2000, houve uma grande epidemia relacionada ao sorogrupo W135 nos peregrinos que retornavam do Hajj. Nesse ano, apesar do surgimento do sorogrupo W135 entre os viajantes, que foi responsável por 19% dos casos, o sorogrupo A ainda se mostrava o mais prevalente, com 44% dos casos, e o sorogrupo B, 1% dos casos (Alonso, 2006; Karima, 2003). Até então, a vacinação contra meningococo A e C era obrigatória para esses viajantes antes da viagem a Mecca, e é possível que o fato de estarem protegidos apenas para esses sorogrupos, tenha contribuído para que o sorogrupo W135 pudesse se disseminar nessa população (Teyssou, 2007). A partir dessa epidemia, a recomendação para esses viajantes é a vacinação com a vacina tetravalente (A/C/W135/Y) (Teyssou, 2007).

Dados recentes têm sugerido que a área do “Cinturão Africano” vem se expandindo, tanto em direção ao sul quanto para as áreas costeiras, o que aumentaria

muito a população em risco, já que as áreas litorâneas são densamente povoadas (Alonso, 2006).

Segundo dados da rede de vigilância de infecções bacterianas invasivas da União Europeia, que engloba 27 países, a incidência da doença meningocócica caiu de 1,87 casos por 100.000 habitantes, em 1999, para 1,09 casos em 2006, e variou de 0,29 na Itália até 4,37 na Irlanda, em 2006. (Chamdra, 2007). No final dos anos 90, o sorogrupo B era responsável por 63% dos casos de doença meningocócica na Europa, seguido pelo sorogrupo C, com 30% dos casos. Os sorogrupos menos prevalentes eram Y, W135, cada um responsável por cerca de 1,5% dos casos, e A, com 0,7% (Cartwright, 2001).

Em 2006, o sorogrupo B continuava sendo o mais prevalente, com cerca de 78% dos casos, seguido pelo sorogrupo C, com cerca de 14%, e os demais com 8%. Porém, a incidência do sorogrupo B diminuiu de 1,1 casos em 1999 para cerca de 0,8 em 2006, e do sorogrupo C, de 0,5 para cerca de 0,18 (Chamdra, 2007). Portanto, houve diminuição na incidência tanto para o sorogrupo B como para o C, sendo mais evidente para esse último. Mas a mudança mais drástica se deu na proporção entre os sorogrupos, sendo que para C caiu de 30% para 14%, e foi mais evidente nos países que implantaram a vacina contra meningococo C conjugada.

Excluindo-se os sorogrupos B e C, o Y aparece como o mais prevalente na Europa, sendo responsável por mais da metade dos casos, seguido pelos sorogrupos W135 e A, com cerca de 40 e 5%, respectivamente (Chamdra, 2007).

Brasil

No Brasil, já ocorreram grandes epidemias de doença meningocócica, que foram responsáveis por grande comoção social, dado seu potencial de rápida disseminação pela população e seu caráter fulminante em muitos casos.

A primeira menção sobre doença meningocócica no Brasil data de 1842 e se refere a um surto de quinze ou vinte casos entre militares no Rio de Janeiro. A introdução do meningococo na cidade de São Paulo se deu em 1906, com a chegada do navio de imigrantes Provence. Houve oito mortes durante a travessia, e na autópsia de um dos viajantes, a bactéria foi identificada. Na época, a doença era conhecida como meningite cerebrospinal epidêmica. Em 1920, tinha início a primeira epidemia em São Paulo, com pico em 1923 e término em 1926. Desde então, a doença se tornou endêmica em todo o Brasil, com epidemias ocorrendo principalmente em grandes centros urbanos,

onde a situação precária das moradias e aglomerados (em regiões sem saneamento básico) constituíam condições ideais para a doença se alastrar (Fonseca, 2004).

O coeficiente de incidência se manteve até 5 casos por 100.000 habitantes, até 1944, quando teve início outra epidemia em São Paulo, com incidências de quase 25 casos por 100.000. Em 1952, a doença meningocócica volta a seu nível endêmico entre 2 e 4 casos por 100.000 habitantes, valor semelhante ao de países industrializados, na época. O sorogrupo A predominava nesse período (Fonseca, 2004; Moraes, 2005).

O sorogrupo C passa a predominar na década de 60, e a doença mantém-se em níveis endêmicos (Fonseca, 2004).

Na década de 70, houve uma grande epidemia, que teve seu epicentro em São Paulo, mas que se alastrou por todo o país. Em abril de 1971, teve início a epidemia pelo meningococo C, e exatamente 3 anos após, iniciou a epidemia pelo meningococo A, sem que a incidência pelo sorogrupo C tivesse retornado aos valores endêmicos, caracterizando, então, a catastrófica sobreposição dos dois sorogrupos (Kupek, 2001; Lemos, 2007; Moraes, 2005). Em 1974, a incidência da doença meningocócica atingiu quase 180 casos/100.000 habitantes, com alta incidência do sorogrupo A, duas a três vezes maior que por meningococo C (Fonseca, 2004).

Em 1975, foi realizada uma grande campanha nacional de vacinação de toda a população, com a vacina polissacarídica combinada A e C, na qual mais de 80 milhões de pessoas foram vacinadas (Fonseca, 2004). Foi o primeiro grande teste em massa das vacinas polissacarídicas, que haviam sido comercializadas em 1972 (Moraes, 2005). Os dados são incertos, já que o esquema adotado para a campanha não previa fornecer comprovantes nem registrar o número de pessoas vacinadas. Na região metropolitana de São Paulo, estima-se que em apenas quatro dias foram vacinadas mais de nove milhões de pessoas (Fonseca, 2004). A eficácia reduzida em crianças pequenas foi logo demonstrada (Moraes, 2005). Apesar disso, a incidência da doença sofreu queda, provavelmente pelo efeito combinado de dois fatores - a utilização da vacina e o esgotamento de suscetíveis, e após novo rebote ocorrido em 1976, a epidemia foi controlada (Figura 5) (Kupek, 2001).

A partir do final da década de 70 e início de 80, houve uma mudança importante no comportamento epidemiológico da doença meningocócica no país, que voltou para

limiares endêmicos, entre 1,0 e 2,5 casos/100.000 habitantes por ano, com o desaparecimento do sorogrupo A e o predomínio do sorogrupo B (Fonseca, 2004; Bertoncini, 2007; Lemos, 2007).

Figura 5 Tendência secular da taxa de incidência e a letalidade por doença meningocócica. Município de São Paulo, Brasil, 1906/2002 (Moraes, 2005)

Em 1988, diante de nova epidemia, quase quatro milhões de crianças receberam a vacina polissacarídica combinada B e C (Kupek, 2001). Apesar da ampla campanha de vacinação, o número de casos notificados de doença meningocócica continuou aumentando durante a primeira metade da década de 90, atingindo o pico em 1996.

Esse aumento decorreu, em grande parte, de surtos localizados em municípios com grande contingente populacional, nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro e Rio Grande do Sul. (http://portal.saude.gov.br/SAUDE/visualizar_texto.cfm?idtxt=21916 Acesso em 29/12/08). Essa última epidemia, registrada no final dos anos 80, tem características distintas das anteriores, com evolução mais lenta e produzida pela circulação simultânea dos sorogrupos B e C, (Moraes, 2005), sendo o sorogrupo B responsável por 80% dos casos (Lemos, 2007).

Entre 1990 e 1996, a incidência manteve-se inferior a 5 casos/100.000 habitantes, sendo que nos menores de um ano, atingia até 20 casos/100.000 (Puricelli, 2001). No município de São Paulo, a incidência esteve entre 5,5 e 8, mostrando que apesar de não ser tão elevada quanto na década de 70, ainda estava acima do limiar endêmico (Fonseca, 2004; Moraes, 2005).

A partir de 1996, há uma tendência de redução constante no número de casos, sendo que a incidência variou de 4,6 por 100.000 habitantes em 1996 para 2 em 2002. Dados do Estado de São Paulo evidenciam diminuição na incidência de casos do sorogrupo B e manutenção da incidência de casos do sorogrupo C, o que fez com que a proporção de C ultrapassasse a de B (Carvalhana, 2004).

A incidência da doença meningocócica no Brasil apresentou queda do final dos anos 90 até início de 2000, quando retornou aos níveis considerados endêmicos. A epidemia pelo sorogrupo B durou mais de 10 anos, e após seu término, a doença voltou a seu patamar endêmico com predomínio de C, o que vinha sendo observado até o final dos anos 70.

No Estado de São Paulo observa-se claramente a inversão na proporção dos sorogrupos B e C entre 2002 e 2003, conforme mostra o gráfico abaixo. A proporção de meningococo C só vem aumentando desde então, mas não há aumento significativo no número de casos.

É importante destacar que as taxas de incidência no Brasil, mesmo aquelas dos períodos endêmicos, são maiores que as observadas nos países desenvolvidos antes da introdução da vacina na rotina, dada a epidemiologia da doença no país e a metodologia utilizada na vigilância epidemiológica para a definição dos níveis de endemicidade.

Figura 6 Distribuição dos casos de doença meningocócica por sorogrupo. Estado de São Paulo, 1998 a 2007.

(Fonte: DDR/CVE/SESSP.

Durante o século XX, os avanços tecnológicos contribuíram para algumas mudanças no comportamento epidemiológico da doença meningocócica no Brasil. Graças aos recursos terapêuticos, houve redução da letalidade, tanto pelo início precoce da antibioticoterapia quanto pelo manejo clínico em ambiente de terapia intensiva (Moraes, 2005).

Entretanto, a doença ainda apresenta alta letalidade e sequelas graves, as limitações em relação ao diagnóstico etiológico dificultam o completo acompanhamento da dinâmica da doença na população, e medidas gerais de prevenção primária se mostram pouco efetivas. Por isso, o enfoque nas medidas profiláticas tem sido priorizada.

1.2.3 APRESENTAÇÕES CLÍNICAS

As formas clínicas mais frequentes são:

- a) **Portador assintomático:** colonização da nasofaringe (porta de entrada em todas as formas da doença). O indivíduo é capaz de transmitir aos contatos íntimos, perpetuando a presença da bactéria na população. Considera-se contato íntimo: moradores do mesmo domicílio, indivíduos que compartilham o mesmo dormitório, comunicantes de creches e pessoas diretamente expostas às secreções do paciente. (Ministério da Saúde, 2006b).
- b) **Meningite:** infecção e disseminação da bactéria pelas meninges. O quadro clínico é indistinguível do de outras meningites bacterianas, e inclui a presença de cefaléia, febre, sinais de irritação meníngea, como rigidez de nuca, vômitos, sinais de Kernig e Brudzinski, convulsões e diminuição do nível de consciência (Stella-Silva, 2007; Stephens, 2007).
- c) **Meningococcemia:** forma grave, na qual há disseminação hematológica da bactéria, evoluindo frequentemente com quadro de sepse e óbito em poucas horas. Os principais sinais são febre, sufusões hemorrágicas como púrpuras e petéquias em pele e mucosas, alterações de consciência e sinais de choque, com rápida evolução (Stephens, 2007; Stella-Silva, 2007).

Quadro 1 Definição de caso de meningite bacteriana, de acordo com o Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (2006).

DEFINIÇÃO DE CASO	
CASO SUSPEITO	<ul style="list-style-type: none"> • Crianças > 1 ano e adultos: febre, cefaléia intensa, vômitos em jato, rigidez de nuca, sinais de irritação meníngea (Kernig, Brudzinski), convulsões e/ou manchas vermelhas no corpo. • Crianças < 1 ano: sinais de irritabilidade, como choro persistente, abaulamento de fontanela. Sinais clássicos podem estar ausentes.
CASO CONFIRMADO	<ul style="list-style-type: none"> • Todo caso suspeito confirmado através de exames laboratoriais específicos: cultura, CIE e látex, ou • Todo caso suspeito de meningite com história de vínculo epidemiológico com caso confirmado laboratorialmente por um dos exames especificados acima, ou • Todo caso suspeito com exames laboratoriais inespecíficos (bacterioscopia, quimiocitológico ou outro) ou com evolução clínica compatível.

- d) **Meningite meningocócica com meningococemia:** ocorre disseminação tanto pelas meninges como hematológica, com sinais de irritação meníngea e quadro séptico.
- e) Outras formas clínicas, como cardite, artrite, conjuntivite, suprarrenalite hemorrágica, pneumonia, faringite, entre outras bastante raras (Stella-Silva, 2007; Stephens, 2007).

O meningococo coloniza de 8 a 25% de indivíduos sãos, sendo as maiores taxas observadas nos períodos epidêmicos (Maiden, 2008; Pace, 2008; Stephens, 2007). Há grande variabilidade de cepas que colonizam o homem, e essas variam de acordo com a localidade. A colonização pode ser até 100 vezes maior nos contactantes domiciliares de casos da doença. O indivíduo pode ser portador da bactéria por poucos dias ou até vários meses (Stephens, 2007; Caugant, 2007). Fatores que causam dano local ao trato respiratório superior, como fumo, ressecamento da mucosa devido à baixa umidade e lesões por poeira ambiente, também predispõem à colonização (Stephens, 2007; Caugant, 2007; Puricelli, 2004). A taxa de colonização aumenta com a idade, atingindo

25% nos jovens de 15 a 19 anos, e 32% aos 25 anos de idade, provavelmente por mudanças no comportamento social relacionadas à idade (Pace, 2008; Caugant, 2007). No Reino Unido, a colonização era de 16,7% nos adolescentes de 15 a 19 anos, antes da introdução da vacina antimeningocócica C conjugada (Maiden, 2008).

A doença invasiva é um evento extremamente incomum quando se considera o número de indivíduos portadores da bactéria na nasofaringe, e geralmente ocorre em curto período de tempo após a aquisição da bactéria (Stephens, 2007; Caugant, 2007).

A proporção entre as formas clínicas pode variar de acordo com a região, mas, em geral, a apresentação clínica mais frequente é a meningite associada à meningococemia, com 40 a 60 % dos casos de doença, seguida pela meningococemia, com 20 a 40%, e por fim a meningite, com 10 a 20% dos casos (Santos, 2005; Donalisio, 2004; Duarte, 2005; Stella-Silva, 2007; Erickson, 1998).

O prognóstico da doença se diferencia de acordo com a forma clínica, sendo pior para meningococemia, intermediário para meningite com meningococemia, e melhor para meningite meningocócica.

1.2.4 COMPLICAÇÕES E SEQUELAS

Há diversas complicações da doença meningocócica, sendo as mais comuns artrite, choque refratário, coagulação intravascular disseminada, com trombose de extremidades, falência renal, pulmonar e de suprarrenal, lesões no sistema nervoso central e morte (Erickson, 1998; Schmidt, 2006; Stella-Silva, 2007).

É comum a artrite evoluir sem sequelas, pois na maioria dos casos, ocorre por fenômeno imunológico (deposição de imunocomplexos) e não por infecção da articulação pelo meningococo (Weisfelt, 2006).

As alterações na microvasculatura são responsáveis por extensas áreas de necrose de pele nos casos de meningococemia. Os procedimentos cirúrgicos realizados diante dessas complicações são debridamento, enxerto de pele nas áreas necrosadas e amputações de extremidades, muitas vezes bilaterais. As feridas extensas nas áreas de necrose podem causar contraturas, sendo necessário tratamento fisioterápico (Wheeler, 2003).

As sequelas mais comuns são perda auditiva, amputações e necrose de pele, e convulsões (Kaplan, 2006). (Quadros 2 e 3)

Nos EUA, cerca de 12% dos sobreviventes de meningite meningocócica apresentaram perda auditiva do tipo neurosensorial, podendo ser uni ou bilateral (Kaplan, 2006). Em muitos casos, o diagnóstico do déficit auditivo é tardio, o que acarreta problemas psicossociais, de linguagem e de aprendizado. Na Bahia, um estudo mostrou que quase 80% dos lactentes sobreviventes de meningite não tinham realizado avaliação audiológica até 5 anos após a alta hospitalar (Anjos, 2004).

Quadro 2 Complicações e sequelas de doença meningocócica (DM) observadas em estudos internacionais

ESTUDO	CASOS	SEQUELA
Naess, 1994. Noruega	99 casos de doença meningocócica, avaliação após 1 ano (óbitos: 6/99 – 6%)	Sobreviventes 93
		Adultos 40% com sequelas: n=21
		Crianças 15% com sequelas: n=6
		Sequela neurológica definitiva: 12% dos adultos (n=6); 2% das crianças (n=1)
		Alterações na EletroEncefalografia: 14% dos adultos (n=7); 5% das crianças (n=2)
Erickson, 1998. Quebec, Canadá	471 casos doença meningocócica (sorogrupos B: 167, sorogrupos C: 304) (óbitos 54 - 11%; B 12 - 7%; C 42 - 14%)	Perda auditiva neurosensorial ou comprometimento da função vestibular: 19% dos adultos (n=8); 14% das crianças (n=5)
		B: 5/158 – 3% sequela, C: 40/262 – 15%, (B+C: 45/420 – 11%)
		Necrose de pele: 32/420 – 8%
		Amputações: 13/420 – 3%
		Perda auditiva: 8/420 – 2%
Hodgson, 2001. Gana	977 casos de meningite meningocócica, 2 controles por caso	Múltiplas sequelas: 45/420 – 11%
		23% (de 231) relataram redução na qualidade de vida pela doença.
		20% relataram sequelas psicossociais; 15% relataram sequelas físicas
		505 casos responderam questionário sobre sequelas
Oosternbrink, 2002. Holanda	103 casos de meningite bacteriana, Óbitos: 2/103 – 2% Seguimento por 6 meses	Perda auditiva: 6% casos (n=95), 2% controles ($p < 0,05$)
		Alterações neuropsiquiátricas: sensação de cansaço: 40% casos, 35% controles ($p < 0,05$)
		Tendência dos casos em apresentar mais sintomas depressivos e abuso de álcool que controles
Sheldon, 2006	159 casos de doença meningocócica	Meningite meningocócica: 50% (n=51)
		Avaliação audiológica: 82/103. Perda auditiva: 7% (n=7) Meningococo: 2% (n=1)
EUA Prévacinação (até 2005)	(óbitos: 13/159 – 8%)	Sequela neurológica (retardo mental, paralisia de nervo craniano, déficit motor, epilepsia): 7% (n=7), Meningococo: 4% (n=2)
		Necrose de pele: 14/146 – 10% (enxerto: 3%); Amputações: 1%
		Perda auditiva (uni ou bilateral): 14/146 – 12,5% (nas meningites)
Prévacinação (até 2005)	(óbitos: 13/159 – 8%)	Convulsões: 9/146 – 6%; Ataxia: 4/146 – 6%; Hemiplegia: 3/146 – 2%

Fonte: Elaboração Própria

As necroses de pele e amputações são mais comuns nos casos de meningococcemia. No mesmo estudo norte americano de sobreviventes de doença

meningocócica, quase 10% dos casos apresentaram necrose de pele (Kaplan, 2006). No Canadá, 23% dos entrevistados que sobreviveram à doença meningocócica relataram diminuição na qualidade de vida relacionada à doença, tanto por alterações físicas quanto por sequelas psicossociais. Como no estudo dos EUA, a perda auditiva foi mais observada nos sobreviventes de meningite (Erickson, 1998). Déficits cognitivos e neurológicos também são descritos como sequelas, principalmente na meningite. Manifestam-se por dificuldades de aprendizado, prejuízo na memória recente e na memória de curto prazo, distúrbios de comportamento e baixo desempenho escolar (Schmidt, 2006).

Quadro 3 Complicações e sequelas de doença meningocócica (DM) observadas em estudos conduzidos no Brasil

ESTUDO	CASOS	SEQUELAS
Natalino, 1999, Ribeirão Preto	271 casos de meningite bacteriana (<15 anos)	Epilepsia: até 10 dias do diagnóstico: 109 (40%); mais de 10 dias: 12 (4%)
	44: meningite meningocócica	Sequelas neurológicas nas 109 crianças que apresentarem epilepsia na fase aguda: 39 (36%) (retardo neuropsicomotor, hidrocefalia, epilepsia, paresias, alterações da fala, tetraparesia espástica, hipoacusia) Sequelas neurológicas nas 51 crianças que apresentarem paresia na fase aguda: 30 (59%) (epilepsia, hemiparesia, retardo neuropsicomotor, hidrocefalia, alterações da fala, hipoacusia, tetraparesia espástica). Procedimentos neurocirúrgicos por complicações: 44/271 (16%) (punção subdural, ventricular, derivação ventrículo-peritonal, trépano-punção)
Vieira, 2001, Manaus	202 pacientes com meningite infecciosa (<12 anos)	Complicações: 83/202 (41%) (convulsões – 46%; coma – 25%; hipertensão intracraniana – 22%; meningoencefalite – 20%; lesões retiniais – 14%; parada cardiorrespiratória – 13%; abscesso cerebral – 12%)
	34: meningite meningocócica (17%)	Complicações neurológicas imediatas: 16/202 (8%) (hidrocefalia, ptose palpebral, paralisia de músculos do globo ocular, incoordenação motora, nistagmo).
	70 : meningite bacteriana indeterminada (35%)	Sequela neurológica: 23/202 (11%) (retardo neuropsicomotor, déficit intelectual, hemiplegia, incoordenação motora, disfasia, hidrocefalia, ptose palpebral, estrabismo)
	(óbitos: 31/202 – 15%)	
Romanelli, 2002. Minas	210 casos de meningite, 111 etiologia bacteriana, 17 meningite meningocócica (1)	Alterações neurológicas na alta: 2/16 das meningites por meningococo (12%) Tempo médio de tratamento: 8,4d (meningite meningocócica)
Anjos, 2004. Bahia	Avaliação audiológica de 19 crianças sobreviventes de meningite (piogênica 52%, viral 42%, tuberculosa 5%)	26% alterações audiológicas 16% perda auditiva neurossensorial bilateral
		5% das crianças com alterações após meningite tiveram diagnóstico tardio (4 após a infecção)
		21% alterações neurológicas (dislexia, paralisia cerebral, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, hidrocefalia); 26% desenvolvimento neurológico inadequado para idade
Stella-Silva, 2007. Rio de Janeiro (1971-1996)	185 casos de doença meningocócica	Artrite: 24/185 – 13%;
	(óbitos: 48/185 – 26%)	Úlcera de pele: 15/185 – 8%; Necrose de extremidade: 5/185 – 3%
		Surdez: 1%;
		Ataxia: 1%

Fonte: Elaboração Própria

Letalidade

A letalidade da doença meningocócica é alta e varia de acordo com a forma clínica, idade e qualidade da assistência (Duarte, 2005; Stella-Silva, 2007). Nos EUA, antes da vacinação, cerca de 8% das infecções causavam óbito. Nos maiores que 10 anos, chegava a 21% (Kaplan, 2006). No Canadá, a mortalidade era de 11% na década de 90, pré-vacinação (Erickson, 1998). Nos países industrializados, a letalidade geral, incluindo todas as formas, é em torno de 10% (Stephens, 2007). Na Europa, entre 1999 e 2006 a letalidade esteve entre 7,8 e 9,4 (Chandra, 2007) .

Levando em conta as formas clínicas, a letalidade nos casos de meningococemia, meningite com meningococemia e meningite foram, respectivamente, 62%, 35% e 9% em Recife, entre 1996 e 1999 (Duarte, 2005), e 46%, 22% e 19% no Rio de Janeiro, entre 1971 e 1996 (Stella-Silva, 2007). Em outro estudo no Rio de Janeiro, de 1986 a 2002, a letalidade para meningite meningocócica foi de 13% para todas as idades (Escosteguy, 2004), e na Bahia, em 1997, foi de 18% para crianças de até 2 anos de idade, sendo que 66% dos óbitos ocorreram nas primeiras 48 horas de internação (Lucena, 2005).

Os fatores associados à maior letalidade são: extremos de idade (menores de um ano e maiores de 60 anos), início tardio de antibioticoterapia, presença de coma, sinais de choque, baixa celularidade no líquido cefalorraquidiano, leucopenia ou plaquetopenia (Duarte, 2005; Escosteguy, 2004). O manejo clínico adequado das formas graves, em ambiente de terapia intensiva, é importante para diminuir a letalidade dos casos de meningococemia (Stephens, 2007).

Diagnóstico etiológico

Os principais exames para o esclarecimento diagnóstico de casos suspeitos de doença meningocócica são (Ministério da Saúde, 2006b):

- exame quimiocitológico do líquido;
- bacterioscopia direta (líquor ou soro);
- cultura (líquor, sangue, petéquias);
- contra-imunoeletroforese cruzada (CIE) (líquor ou soro);
- aglutinação pelo látex (líquor ou soro);
- PCR

A punção lombar para coleta de líquido e a coleta de sangue para o diagnóstico laboratorial devem ser realizadas logo após a suspeita clínica de meningite, preferencialmente antes do início do tratamento com antibiótico.

Os procedimentos de coleta, transporte, armazenamento e processamento das amostras implicam a qualidade do diagnóstico etiológico. Os meios de transporte e meios de cultura são específicos para a bactéria. Uso prévio de antibióticos, atrasos no envio das amostras ao laboratório e dificuldades relacionadas ao próprio cultivo da bactéria são obstáculos para se obter a confirmação do agente etiológico (Ministério da Saúde, 2006b, Escosteguy, 2004; Donalisio, 2004; Romanelli, 2002).

Diversos estudos sobre meningites bacterianas mostram elevada proporção de casos de etiologia não especificada, ou seja, apesar da confirmação de meningite de provável etiologia bacteriana, pelas características quimio-citológicas, não foi possível fazer o diagnóstico do agente etiológico (Escosteguy, 2004).

Tratamento

O tratamento precoce é fundamental e dele depende o prognóstico, já que a doença meningocócica tem evolução rápida, e o retardo no início da terapêutica aumenta o risco de complicações, sequelas e óbito. O tratamento é sempre realizado em ambiente hospitalar (Santos, 2005;Ministério da Saúde, 2006b).

Diante da suspeita, deve-se iniciar precocemente antibioticoterapia endovenosa específica, e, de acordo com o quadro clínico, medidas de suporte, como administração de fluidos, monitoração dos parâmetros cardiorrespiratórios, suporte respiratório e diálise (Wheeler, 2003). Muitos casos necessitam de suporte de terapia intensiva.

O isolamento respiratório é indicado para diminuir o risco de transmissão do meningococo pelas secreções respiratórias do indivíduo, e está indicado durante as primeiras 24 horas após instituição da terapia antimicrobiana adequada (Ministério da Saúde, 2006b).

1.3 PROFILAXIA

Vacinas Antimeningocócicas

As vacinas contra o meningococo disponíveis se diferenciam quanto à composição, sorogrupos e proteção alcançada.

Vacinas Polissacarídicas

As vacinas polissacarídicas foram as primeiras comprovadamente eficazes a serem desenvolvidas, em 1969. Estimulam os linfócitos B a produzir anticorpos específicos contra os sorogrupos contidos na vacina. Conferem altas taxas de soroconversão e eficácia, porém como a resposta imune aos polissacarídeos é independente de células T, a produção de anticorpos varia com a idade e os mesmos são de curta duração. De forma geral, crianças menores de dois anos não têm boa resposta a essas vacinas, principalmente para o sorogrupo C (Pace, 2008; Puricelli, 2004; Kupek, 2001; Pollard, 2004). A proteção é limitada a 3-5 anos. As vacinas polissacarídicas não induzem memória imunológica, isto é, não há resposta tipo *booster* após doses repetidas.

Além disso, parece haver menor resposta imunológica após doses repetidas da vacina polissacarídica contra meningococos C, o que pode comprometer ainda mais a proteção (Pichichero, 2005; Stephens, 2007). Indivíduos previamente expostos à vacina polissacarídica desenvolvem resposta humoral à dose subsequente, porém a magnitude da resposta é menor do que indivíduos imunizados pela primeira vez. O mecanismo responsável e a importância clínica dessa hiporresponsividade não são conhecidos.

Apesar dessas características, as vacinas polissacarídicas têm sido bastante utilizadas, predominantemente em campanhas de vacinação em massa para controle de surtos, situações em que apresentam efetividade superior a 90% (Puricelli, 2004).

A vacina polissacarídica C está disponível na forma monovalente e em diversas combinações (A/C, A/C/W135, A/C/Y/W135). Não há vacinas para o sorogrupo X (Hodgson, 2008).

O desenvolvimento de uma vacina eficaz contra o sorogrupo B continua sendo um grande desafio, já que o polissacarídeo da cápsula desse meningococo é fracamente

imunogênico, devido à sua semelhança estrutural com antígenos humanos (Pace, 2008; Stephens, 2007; O'Hallahan, 2005).

Em 1991, foi desenvolvida em Cuba uma vacina a partir da membrana externa do meningococo B, com efetividade de mais de 93% no controle da epidemia cubana. Essa vacina foi utilizada no Brasil, no início da década de 90. Em estudo realizado em Santa Catarina, a vacina cubana apresentou efetividade de 68% nas crianças até 4 anos e 71% nas crianças de 4 a 7 anos. Considerando todas as crianças até 7 anos, a efetividade foi de 69% (Costa, 1996). No Rio de Janeiro, a efetividade da vacina cubana foi de 51% (Noronha, 1993). Na Grande São Paulo, a efetividade se diferenciou conforme a idade, sendo estimada em -37% em crianças menores de 2 anos, 47% em crianças entre 2 e 4 anos e 74% em crianças de 4 a 6 anos (De Moraes, 1992).

Posteriormente, Noruega e Nova Zelândia também desenvolveram vacinas semelhantes. Porém, as vacinas polissacarídicas antimeningococos B são cepa-específicas, e por isso, não apresentam os mesmos resultados quando empregadas em diferentes regiões (Rodriguez, 1999).

A ausência de vacina eficaz contra o sorogrupo B continua sendo uma limitação crítica para o controle da doença meningocócica, principalmente em locais onde esse sorogrupo é responsável por grande número de casos.

Vacinas antimeningocócicas conjugadas

As vacinas conjugadas foram desenvolvidas a partir da década de 90. Baseiam-se na associação do polissacarídeo capsular bacteriano a proteínas, que funcionam como carreadores, processo anteriormente utilizado no desenvolvimento da vacina conjugada contra hemófilos do tipo b. Este complexo polissacarídeo-proteína induz resposta imunológica T-dependente resultando na produção de níveis mais elevados de anticorpos, com melhor atividade funcional (maior avidéz e, portanto, melhor ação bactericida), sendo imunogênico já no lactente. (Ebbert, 2004). Essas vacinas conferem proteção mesmo em crianças pequenas, são capazes de estimular a formação de memória imunológica e interferem no estado de portador, além de conferir proteção de rebanho. As proteínas utilizadas para a conjugação são o toxóide diftérico, toxóide tetânico e a proteína CRM197, uma variante não tóxica da toxina diftérica (Hodgson, 2008). Atualmente estão disponíveis comercialmente vacinas conjugadas contra os

sorogrupos A, C, Y e W135, em formulações monovalentes C, a tetravalente A/C/W135/Y e uma combinação meningococo C e *Haemophilus influenzae* b (Quadro 4).

Imunogenicidade

Nos ensaios clínicos de fase 2, as vacinas antimeningocócicas C conjugadas se mostraram imunogênicas e seguras em todas as faixas etárias (Tabela 3) ([Trotter, 2004; Maiden, 2008; Pace, 2008; Stephens, 2007; Pichichero, 2005). A magnitude da resposta em lactentes foi semelhante à de adultos jovens após a vacina polissacarídica, que é sabidamente protetora nessa faixa etária (Ebbert, 2004).

Lactentes vacinados aos 2, 3 e 4 meses têm altos títulos de anticorpos 1 mês após a 3ª dose (Quadro 4). Os títulos de anticorpos caem durante o primeiro ano após a vacinação (Richmond, 2001). Dados do Reino Unido sugerem que, em crianças vacinadas entre os 5 e 24 meses, a taxa de diminuição da imunidade é de 10% ao ano, e para os vacinados em faixas etárias maiores, de 3% ao ano (NACI, 2009).

Ensaio clínico randomizado recentemente publicado demonstrou boa imunogenicidade do esquema básico de imunização com 2 doses das vacinas antimeningocócicas conjugadas no primeiro ano de vida: 98 a 100% das crianças desenvolveram títulos protetores de anticorpos após a segunda dose de qualquer uma das três vacinas (Southern, 2009). Não houve diferença significativa na resposta de anticorpos segundo o intervalo entre as duas doses (administradas aos 2 e 3 meses ou aos 2 e 4 meses de idade).

Em estudos que compararam as três vacinas, após a primeira dose da vacina, 97%, 80% e 53% das crianças que receberam, respectivamente, a NeisVac®, Menjugate® e Meningitec® desenvolveram títulos de anticorpos protetores (Southern, 2009). Redução dos títulos de anticorpos nos meses seguintes foi demonstrada para todas as três vacinas: apenas 48%, 21% e 17% das crianças vacinadas, respectivamente, com NeisVac®, Menjugate® e Meningitec® mantinham títulos de anticorpos protetores, um ano após o esquema básico com 2 doses (Borrow, 2009b).

A administração concomitante das vacinas conjugadas com outras vacinas usadas rotineiramente na infância, em particular aquelas que têm a mesma proteína carreadora, pode alterar a resposta imune às vacinas conjugadas. Não há evidências de que essa diminuição de imunidade tenha importância clínica. (Borrow, 2009a)

Virtualmente todas as crianças vacinadas apresentaram títulos de anticorpos antimeningococos protetores após a vacinação (Ebbert, 2004) (Tabela 3). As vacinas antimeningocócicas conjugadas podem ser administradas concomitantemente às vacinas DTP (de células inteiras ou acelular), Hib, OPV e antipneumocócica conjugada 7-valente (Southern, 2009).

Dose prévia da vacina antimeningocócica C polissacarídica pode comprometer a resposta imune à vacina conjugada – tanto os títulos séricos de anticorpos bactericidas como a persistência dos anticorpos são menores em indivíduos previamente imunizados com a vacina polissacarídica (Leach, 1997). O significado clínico dessa hiporesponsividade não é conhecido. A vacina antimeningocócica conjugada tetravalente (A/C/Y/W135) não teve resultados satisfatórios quando administrada para lactentes, no esquema 2, 4 e 6 meses (exceto para o sorogrupo A) e não está aprovada para uso em crianças menores de 2 anos. Parece haver melhor resposta nos estudos com a vacina tetravalente conjugada à proteína CRM197. Novas pesquisas são necessárias para melhor elucidação dessa questão, inclusive para determinarem doses e esquemas de acordo com a idade (Pace, 2008).

Eficácia / Efetividade

As primeiras vacinas antimeningocócicas C conjugadas foram licenciadas, com base em correlatos sorológicos de proteção estabelecidos para as vacinas polissacarídicas, sem a realização de ensaios clínicos de fase 3 (Campbell, 2009). Diante de aumento do número de casos associados a uma cepa hipervirulenta do sorogrupo C, o Reino Unido foi o primeiro país a introduzir a vacina antimeningocócica C conjugada na rotina, em novembro de 1999 (Maiden, 2008; Pace, 2008; Pollard, 2004). A vacinação foi feita com esquema de 3 doses, aos 2, 3 e 4 meses de idade. Crianças e adolescentes de até 18 anos também foram vacinados ("catch up") (Tabela 4). A cobertura foi maior que 90% na rotina e por volta 85% para as crianças maiores e adolescentes (Pollard, 2004; Trotter, 2004). Houve queda na incidência da doença meningocócica de mais de 80% (Pollard, 2004; Caugant, 2007). A efetividade da vacinação, considerando todas as faixas etárias, foi de 93% no primeiro ano após a última dose (Trotter, 2004). A efetividade da vacina na prevenção da doença em adolescentes foi de 90%, e na diminuição da colonização pelo meningococo na nasofaringe nessa mesma faixa etária, foi de 75%.

Quadro 4 Vacinas antimeningocócicas C conjugadas disponíveis

Nome comercial, laboratório produtor	Componentes (1 dose)	Esquemas testados	Imunogenicidade	Uso concomitante a outras vacinas
Meningitec [®] , Wyeth	10µg oligossacarídeo acetilado do meningococo C conjugado a 11-25µ CRM197.	3 doses	Títulos de anticorpos protetores (rSBA _≥ 8) em 68, 98 e 98% crianças após 1, 2 e 3 doses.	< resposta de anticorpos após a administração concomitante das vacinas antimeningocócica C e antipneumocócica conjugadas a CRM197 (Snape, 2005; Borrow, 2009a)
	Adjvante AlPO4	(2, 3, 4 meses)	96% das crianças desenvolveram títulos de anticorpos (rSBA) _≥ 128.	
Menjugate [®] , Novartis	10µg oligossacarídeo acetilado do meningococo C conjugado a 11-25µ CRM197.	3 doses	Títulos protetores de anticorpos (rSBA _≥ 8) em 80% e 99% das crianças, respectivamente após a 1ª e 2ª doses da vacina.	
	Adjvante Al(OH)3	(2, 3, 4 meses)	95% das crianças desenvolveram títulos de anticorpos (rSBA) _≥ 128 após 2 doses (Southern, 2009)	
NeisVac-C [®] , Baxter	10µg oligossacarídeo do acetilado do meningococo sorogrupo C conjugado 10-20 µg TT.	3 doses	Títulos de anticorpos protetores (rSBA _≥ 8), após 1, 2 ou 3 doses: em 98,4%, 100% e 99,4% das crianças. Dose única é imunogênica em adultos,	< títulos de anticorpos se administrada após dose de DT ou dT, porém praticamente todos os vacinados tiveram títulos de anticorpos protetores (rSBA>1:8)
	Adjvante Al(OH)3	(2, 3, 4 meses)	< títulos de anticorpos em pessoas que receberam a vacina polissacarídica A+C anteriormente	
		+ 1 reforço (12-14 meses)		
Menactra TM (Sanofi Pasteur)	4µg polissacarídeo dos sorogrupos A, C, Y e W135, conjugado a	1 dose	96,2% das crianças de 2 a 10 anos (80% entre 2 e 5 anos) apresentaram títulos de anticorpos protetores (rSBA>1:8), 28 dias após a vacinação. 90% manteve títulos protetores após 6 meses.	
	10-20 µg TD (total 48 µg TD)			
Menitorix TM (GSK)	5µg polissacarídeo meningococo C e	1 dose (reforço entre 12 e 15 meses)	100%, 96% e 95% das crianças que receberam esquema básico de 2 doses, respectivamente com NeisVac, Menjugate e Meningitec, apresentaram títulos de anticorpos protetores (rSBA>1:8) 2 meses após dose de reforço com Menitorix (Borrow, 2009). Houve redução dos títulos e anticorpos nos meses subsequentes – 85%, 38% e 33% dos vacinados apresentavam títulos protetores 12 meses após a dose de reforço. Aos 24 meses, os títulos de anticorpos retomaram aos	
	5 µg polissacarídeo Hib conjugado a ~17,5 µg TT (total)			

Fonte: Elaboração Própria

TT = toxóide tetânico; TD = toxóide diftérico; rSBA = Reação para anticorpos bactericidas no soro, usando soro de coelho como fonte de Complemento.

A redução na prevalência da colonização em adolescentes foi de 67% para o sorogrupo C, um ano após a vacinação (Caugant, 2007). Proteção de rebanho, com redução nas taxas de ataque da doença entre não vacinados, foi demonstrada após a introdução da vacina antimeningocócica C conjugada na rotina de imunizações no Reino Unido e no Canadá (Campbell, 2009; Kinlin, 2009; Trotter, 2009).

Porém, ocorreu queda significativa na efetividade após um ano, mais evidente para as crianças vacinadas na rotina (Trotter, 2004; Maiden, 2008; Pace, 2008; Stephens, 2007; Pollard, 2004). Após 4 anos da introdução da vacina, ficou ainda mais evidente a diminuição da proteção ao longo do tempo. A diminuição da proteção foi mais importante para as crianças que receberam o esquema de vacinação no primeiro ano de vida. Apesar da queda na proteção, não houve aumento significativo no número de casos, provavelmente pelo efeito de imunidade de rebanho (Trotter, 2004). Em 2006, o esquema de vacinação de rotina, no Reino Unido, foi modificado para duas doses administradas no 1º ano de vida, aos 3 e 4 meses, e uma dose de reforço, aos 12 meses (Stephens, 2007).

A possibilidade de substituição de sorogrupo por troca capsular resultante da pressão imune decorrente da vacinação rotineira era motivo de preocupação. O sorogrupo do meningococo é definido pela expressão fenotípica de genes da cápsula. A transferência horizontal desses genes entre diferentes sorogrupos pode resultar em troca da cápsula (e, conseqüentemente, do sorogrupo) mantendo os demais marcadores genéticos. Esse é um mecanismo de evasão do sistema imune usado por bactérias encapsuladas (Patel, 2007).

Após a introdução da vacina na rotina, não foi observado aumento de doença pelo sorogrupo B, associado às cepas capazes de troca capsular (Balmer, 2002; Trotter 2006). Não foi observada substituição por outro sorogrupo nos isolados de nasofaringe de portadores, nem nos isolados de pacientes com doença meningocócica (Duarte, 2005; Pace, 2008; Stephens, 2007; Pollard, 2004).

Na Espanha, a introdução da vacina antimeningocócica C na rotina ocorreu no final de 2000, sendo usado esquema de 3 doses (aos 2, 4 e 6 meses), e campanha de *catch up* para crianças menores de 6 anos. Em algumas regiões, a vacinação foi estendida até adolescentes. Após 4 anos da vacinação, também houve comprovação de

queda na proteção no grupo vacinado na rotina, com maior proporção de falha vacinal ao longo do tempo nessas crianças.

A efetividade da vacina estimada em 98% (IC95% 96-99%), no 1º ano após a vacinação, caiu para 78% (IC95% 3-95%) após um ano. (Larrauri, 2005) O número de falhas vacinais foi menor quando comparados aos dados do estudo no Reino Unido. A hipótese dos autores é que isso se deva ao esquema vacinal mais acelerado usado no Reino Unido (2, 3 e 4 meses) em comparação com o esquema usado na Espanha (2, 4 e 6 meses) (Laurrari, 2005).

Nos EUA, a vacina tetravalente conjugada ao toxóide diftérico (contra os sorogrupos A, C, W135 e Y) foi introduzida na rotina de vacinação dos adolescentes de 11 a 18 anos de idade, em 2005. Ainda não há dados da efetividade desse programa.

Eventos Adversos

Os eventos adversos pós-vacinação, tanto para as vacinas polissacarídicas quanto para as conjugadas, são leves e pouco frequentes, consistindo, principalmente, de manifestações locais como dor, edema e eritema local com duração de poucos dias.

No Reino Unido, os estudos de segurança pré-licenciamento da vacina antimeningocócica C conjugada foram realizados com cerca de 3.000 crianças. O evento adverso mais frequente foi cefaleia leve a moderada, geralmente nos 3 primeiros dias após vacinação, em 12% dos vacinados. Foram observadas reações locais como dor, sensibilidade e vermelhidão com duração de um dia. A vigilância passiva dos eventos adversos pós-licenciamento notificou 1 evento adverso a cada 2.875 doses da vacina, nos primeiros dez meses de campanha no Reino Unido, quase todos leves a moderados. Anafilaxia ocorreu em 1 caso a cada 500.000 doses (Ebbert, 2004).

Febre baixa também pode ocorrer, com início até 48 horas após a aplicação da vacina e persistindo por 24 a 48 horas. (Pichichero, 2005; Ministério da Saúde, 2006b)

A administração das vacinas antimeningocócicas conjugadas concomitante à vacina de sarampo, caxumba e rubéola (SCR) não foi associada a risco aumentado de doença viral ou bacteriana invasiva após a vacinação (Andrews, 2009). Também não se observou associação entre reatogenicidade e vacinação prévia com DT ou dT (Southern, 2006, Borrow, 2009)

Esquemas de vacinação adotados:

Foi demonstrado, principalmente após estudos no Reino Unido e na Espanha, que a proteção conferida pelas vacinas antimeningocócicas C conjugadas é diretamente relacionada à idade com que são administradas, ou seja, nas crianças que recebem a vacina com mais de 1 ano de idade, os títulos de anticorpos bactericidas são maiores e mais duradouros que nas que a recebem em esquemas de rotina nos primeiros meses de vida. (Borrow, 2006; Larrari, 2005; Sáfi, 2006).

Embora as vacinas conjugadas induzam memória imunológica, há evidências de que a resposta de anticorpos via indução de imunidade de memória não é suficientemente rápida para proteger contra a doença meningocócica. A proteção contra a doença parece ser mais dependente da persistência dos anticorpos séricos (NACI, 2009; Campbell, 2009). Há também evidências de diminuição da imunidade ao longo do tempo após a vacinação, e de que crianças vacinadas após os 12 meses têm proteção mais prolongadas do que as vacinadas no 1º ano de vida (Trotter, 2004, Larrauri, 2005, Richmond, 2005; NACI, 2009).

Alguns países, buscando estratégias mais custo-efetivas, adotaram esquemas alternativos de acordo com a epidemiologia local, incorporando a vacina no calendário vacinal de rotina, em dose única, em maiores de 1 ano, (Quadro 5). Os resultados mostraram alta efetividade da vacina e redução drástica do número de casos (Sáfi, 2006).

Nos locais onde ocorre grande número de casos em crianças menores de um ano, sendo recomendada a vacinação nos primeiro seis meses de vida, uma dose de reforço no segundo ano de vida parece ser necessária (NACI, 2009). Os dados de imunogenicidade mostram que 98 a 100% das crianças imunizadas têm títulos de anticorpos protetores após a segunda dose da vacina (Southern, 2009). Assim, pode ser utilizado esquema com duas doses da vacina no primeiro semestre de vida (aos 2 e 4 meses, por exemplo) e uma dose de reforço ao redor dos 12 meses, após o que é esperado que os anticorpos séricos persistam por mais tempo (Campbell, 2009)

Quadro 5 Uso das vacinas antimeningocócicas C conjugadas em Programas Nacionais de Imunização

Local, data, vacina	Esquema de vacinação adotado	Cobertura vacinal alcançada	Efetividade da vacina / Impacto na DM pelo sorogrupo C	Diminuição de imunidade após a vacinação	Proteção de rebanho	Colonização	Substituição por outros sorogrupos
Reino Unido, Nov 1999, Meningo conjugada C	Rotina: esquema acelerado (3 doses aos 2, 3	90% (rotina) ~85% (catch-up) 2004-2008: 93% aos 2	Efetividade da vacina contra DM causada pelo sorogrupo C 95% no 1º ano após a	Crianças vacinadas aos 2,3 e 4 meses de idade: ↓ 10%/ ano em crianças	Em 2005-2006, o número de casos de DM pelo sorogrupo	Prevalência de colonização por meningococo (todos os sorogrupos)	A colonização por outros sorogrupos permaneceu estável ou
Canadá, 2002, Meningo conjugada C	Introdução regional gradativa, diferentes esquemas em cada província *	N/A	Incidência de DM pelo sorogrupo C: diminuiu de 0,23 (2002) para 0,08 (2006), às custas principalmente das províncias que iniciaram a vacinação precocemente: BC, Alberta e Quebec: 0,41 (2002) → 0,07	Incidência de DM pelo sorogrupo C entre adultos ≥30 anos: 0,34 (2002) → 0,11 (2006), nas províncias que iniciaram a vacinação precocemente, (BC, Alberta e Quebec). (Bettinger, 2009)	↑ casos de doença pelo sorogrupo B, ~2 anos após a vacinação em massa de pessoas de 2 meses a 20 anos, com a vacina conjugada C. A	Incidência de DM pelos sorogrupos B e Y permaneceu estável. (Bettinger, 2009). Em BC, não houve alteração significativa na incidência de	N/A
Espanha, 2000, Meningo C conjugada	Rotina: aos 2, 4 e 6 meses + Catch-up (18 meses - 19 anos)	96.2% (<6 anos); 85% (<15 anos); 70% (15-16 anos)	Efetividade: 98% (IC95%, 96-99%) no 1º ano, 78% (IC95% 3-95%) após o 1º ano (Larrauri, 2005). Diminuição da incidência de DM pelo sorogrupo C: 7.6 /100.000/ano (<6 anos) antes da	N/A	N/A	N/A	N/A
Holanda, 2002	Dose única (14 meses) + catch-up (1-19 anos)	N/A	Diminuição do número de casos doença pelo sorogrupo C (276 em 2001 → 4, em 2005) (de Greef, 2006)	Diminuição de casos em todos os grupos etários, inclusive não-vacinados	N/A	N/A	N/A
Austrália, 2003	Dose única (12 meses) +	Crianças 0-4 anos em 2006:	Queensland: ↓DM: 3,6 e 3,3 / 100.000,	N/A	N/A	N/A	N/A

Fonte: Elaboração Própria

*Alberta, 2002, esquema 3 doses (2, 4 e 6 meses); Quebec, 2002, 1 dose (12 meses); British Columbia, 2003, 2 doses (2 e 12 meses); Prince Edwards Island, 2003, 1 dose (12 meses); Manitoba, 2005, 1 dose (10-11 anos); Todas as outras províncias, 2005, 1 dose (12 meses). *Catch-up* crianças e adolescentes (todas as províncias exceto Alberta e Quebec). Duas províncias passaram a adotar a vacina quadrivalente (A, C, Y e W135), em 2006-2007.

N/A – não avaliado

Uso das vacinas antimeningocócicas no Brasil

No Brasil, as vacinas antimeningocócicas disponíveis na rede pública são a polissacarídica A/C e a conjugada C. Essas vacinas estão indicadas no controle de surtos, não estando disponíveis na rotina dos serviços de saúde pública para vacinação universal.

A vacinação para bloqueio está indicada nas situações em que haja a caracterização de um surto de doença meningocócica para o qual seja conhecido o

sorogrupos responsáveis e exista vacina eficaz disponível. É utilizada a partir de decisão conjunta das três esferas de gestão: Secretaria Municipal de Saúde, Secretaria Estadual de Saúde e a Secretaria de Vigilância em Saúde/MS, após comprovação do sorogrupo responsável pelo surto. A estratégia de vacinação é definida considerando a situação epidemiológica, as características da população (faixa etária, etc.) e a área geográfica de ocorrência dos casos. A vacina mais utilizada para o controle de surto é a polissacarídica A/C, seguida da conjugada C, reservada para os menores de 2 anos (Ministério da Saúde, 2006b)

A vacina antimeningocócica C conjugada está também disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) sendo recomendada, a partir de dois meses de idade, para indivíduos com maior risco de doença invasiva pelo meningococo, nas seguintes situações:

- Asplenia anatômica ou funcional e doenças relacionadas;
- Imunodeficiências congênitas da imunidade humoral, particularmente do complemento e de lectina fixadora de manose;
- Pessoas menores de 13 anos com HIV/aids;
- Implante de cóclea;
- Doenças de depósito. (Ministério da Saúde, 2006^a)

O esquema de imunização atualmente licenciado no Brasil para as vacinas meningocócicas conjugadas à toxina mutante diftérica CRM197 (Meningitec® e Menjugate®) é de três doses, a partir dos 2 meses de idade, com intervalo mínimo de 1 mês entre as doses. Para a vacina meningocócica conjugada ao toxóide tetânico (Neisvac-C®) é de duas doses, a partir dos 2 meses, com intervalo mínimo de 2 meses entre as doses. Para crianças acima de 1 ano de idade, adolescentes e adultos, qualquer uma das vacinas deverá ser usada em dose única (Sáfadi, 2006).

Após a vacinação, são necessários 7 a 10 dias para a obtenção de títulos protetores de anticorpos. Casos ocorridos em pessoas, no período de até 10 dias após a vacinação não devem ser considerados falhas da vacinação. Estes casos são passíveis de ocorrência, considerando o curto período de incubação da doença meningocócica. (Ministério da Saúde, 2006b).

1.3.1 QUIMIOPROFILAXIA

Outra estratégia de prevenção empregada é a quimioprofilaxia com antibióticos, indicada para os contactantes íntimos do caso índice, a fim de erradicar a possível colonização da nasofaringe pelo meningococo e evitar casos secundários. Não é indicada indiscriminadamente pelo receio de resistência do meningococo às drogas, e pelo custo elevado dessa medida nas grandes epidemias (Informe técnico Institucional da Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo: Centro de Controle e Prevenção de Doenças da Coordenação de Vigilância em Saúde, 2007; Stephens, 2007). As drogas usadas mais frequentemente são rifampicina, ceftriaxone, azitromicina e ciprofloxacina. A rifampicina é a droga de escolha em diversos países onde a tuberculose é endêmica, inclusive no Brasil, o que traz preocupações em relação à resistência não só do meningococo, mas também do bacilo da tuberculose à rifampicina (Stephens, 2007). Por isso, a distribuição dessa droga é controlada no Brasil.

Os esquemas preconizados são:

RIFAMPICINA	DOSE (VO)	INTERVALO	DURAÇÃO
Adultos	600mg/dose	12/12h	2 dias
Crianças <1 mês	5mg/kg/dose	12/12h	2 dias
Crianças > 1 mês até 10 anos	10mg/kg/dose (máx 600mg)	12/12h	2 dias
CEFTRIAXONE	DOSE (IM)		
Adultos	250mg		Dose única
Crianças <12 anos	125mg		Dose única
CIPROFLOXACINO	DOSE (VO)		
Adultos	500mg		Dose única

Fonte: (Ministério da Saúde, 2006b)

As revisões de esquemas de quimioprofilaxia mostram que todos os esquemas são eficazes e seguros, com taxas de erradicação maiores de 90% (Cuevas, 1995; Conterno, 2006) A associação de profilaxias, vacina e antibióticos, vêm se mostrando ainda mais eficazes no controle dos surtos. Porém, durante as grandes epidemias, especialmente no continente africano, alguns países têm dificuldade de acesso às vacinas, e a quimioprofilaxia acaba sendo uma medida de difícil implantação, devido às altas incidências que a doença meningocócica atinge nessas regiões.

1.4 REVISÃO DOS ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE PROGRAMAS DE VACINAÇÃO INFANTIL CONTRA MENINGOCOCOS

1.4.1 CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS

O Quadro 6 apresenta um resumo das características metodológicas dos estudos analisados, ordenados pelo ano de publicação (do mais antigo para o mais novo).

Quase metade dos estudos foi realizada na Europa, dois estudos foram desenvolvidos na Inglaterra e País de Gales, um em Portugal, um na Suíça e outro na Holanda. Quatro estudos (36,4%) foram realizados na América do Norte, sendo três no Canadá e um nos Estados Unidos da América. Somente dois estudos (18,1%) foram realizados em países não desenvolvidos, na África.

Conforme declarado pelos autores, sete estudos realizaram análise de custo-efetividade, um estudo realizou análise de custo-benefício, dois estudos realizaram análise de custo-*utility* em conjunto com análise de custo-efetividade e somente um estudo realizou uma análise de custo-*utility*.

Todos os estudos declararam a perspectiva adotada. Cinco estudos adotaram ambas as perspectivas (pagador e sociedade), quatro estudos incluíram somente a perspectiva do pagador (sistema de saúde, programa de controle de doenças epidêmicas ou seguradora) e dois estudos adotaram somente a perspectiva da sociedade.

A maior parte dos estudos (63,6%) utilizou para custos e benefícios 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 aplicou taxa de desconto de 4%. Refletindo a controvérsia da literatura, 27,3% dos estudos não aplicaram ou não determinaram a taxa de desconto aplicada aos benefícios futuros.

O horizonte temporal de uma análise deve ser longo o suficiente para capturar 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 observou-se uma grande variabilidade na extensão do horizonte temporal, que variou de três anos a toda a vida. O horizonte temporal mais estreito (3 a 5 anos) foi utilizado em três estudos (Parent du Chatelet, 2001; De Wals & Erickson, 2002; Rancourt, 2003) que avaliaram campanhas de vacinação em massa pós epidemias. Cinco estudos adotaram horizontes iguais ou superiores a 30 anos (Bovier, 1999; Trotter & Edmunds, 2002; De Wals, 2004; Welte, 2004; Trotter & Edmunds, 2006). Somente um dos estudos (Silvério, 2003), apresentado na forma de resumo, não declarou o horizonte temporal da análise.

1.4.2 MODELOS DE ANÁLISE DE DECISÃO

O Quadro 7 descreve as principais características da modelagem empregada. A grande maioria dos estudos (10 de 11) utilizou modelos estáticos. Apesar de empregarem modelos estáticos, três estudos relataram que contabilizaram de alguma forma, a imunidade de rebanho na sua análise (Bovier, 1999; De Wals & Erickson, 2002; Welte, 2004), mas não explicaram claramente como o fizeram.

O único estudo (Trotter, 2006a; Trotter, 2006b) que desenvolveu um modelo dinâmico, usou como parâmetro a força de infecção que foi calculada a partir de dados de estado de portador e doença específicos por faixa etária. O estado de portador foi calculado a partir de: 1) um inquérito epidemiológico conduzido em Stonehouse/Danbury na Inglaterra após um surto comunitário do sorogrupo C em 1986 (antes da introdução da vacina), onde foi coletado swab de cerca de 5.500 indivíduos; 2) um estudo realizado em Connecticut em 1972 (n= 3.787); e 3) um estudo realizado no Reino Unido, um ano após a introdução da vacina antimeningocócica C, com uma amostra de aproximadamente 14.000 indivíduos de 15-17 anos.

A doença foi calculada baseada em dois bancos de dados da Unidade de Referência de Meningococos, com o número de casos com confirmação laboratorial de 1988/1989 a 1991/1992; e um banco de dados de 1998/1999, período imediatamente anterior a introdução da vacina meningocócica C no Reino Unido (Trotter, 2005; Trotter, 2006c).

Quadro 6 Características metodológicas das avaliações econômicas

Estudo / País	Tipo de estudo	Medida de desfecho	Perspectiva	População alvo	Ano e moeda dos custos	Taxa de desconto	Horizonte temporal
Bovier <i>et al.</i> 1999 África	ACE	Custo/QALY Custo/caso fatal evitado	Sociedade	5 anos	1995 Dólar americano	C - 3% B - 3%	30 anos
Du Châtelet <i>et al.</i> 2001 Senegal	ACE	Custo/caso evitado Custo/morte evitada Custo/sequela evitada	Programa de controle de doenças epidêmicas	Vacinação em massa preventiva 1-25 anos Vacinação em massa reativa 1-30 anos	1997 Dólar americano	C - 3% B - 3%	5 anos
De Walls & Erickson. 2002 Quebec	ACE ACU	Custo/AVG Custo/QALYG	Sociedade Sistema de Saúde	Vacinação em massa 6 meses-20 anos	1993 Dólar canadense	C - 0, 3 e 5% B - 0, 3 e 5%	5 anos
Trotter & Edmunds. 2002 Inglaterra e País de Gales	ACE	Custo/AVS	Serviço Nacional de Saúde	0-17 anos	2000 Libra esterlina	C - 3% B - 3%	Toda a vida
Rancourt <i>et al.</i> 2003 Quebec	ACB	Benefício líquido Casos evitados Custos diretos e sociais evitados	Sociedade Sistema de Saúde	Vacinação em massa Pré e pós-epidemia 2 meses-20 anos	2001 Dólar canadense	ND ¹	3 anos
Silvério, <i>et al.</i> 2003 Portugal	ACE	Custo/AVG	Sociedade Pagador	ND	2002 Euro	C - 5%	ND
Ruedin <i>et al.</i> 2003 Suíça	ACU	Custo/QALY	Seguradora	Rotina 2, 4 e 6 meses 12 meses	2002 Euro	C - 3% B - 2 e 5% ²	10 anos
De Walls <i>et al.</i> 2004 Quebec	ACE ACU	Custo/AVG Custo/QALYG	Sociedade Sistema de Saúde	Campanha Pós-epidemia 2 meses-21 anos Rotina 2, 4 e 6 meses 12 meses	2002 Dólar canadense	C - 3% B - 3%	49 anos
Welte, <i>et al.</i> 2004 Holanda	ACE	Custo/AVG	Sociedade Pagador	14meses-18anos Rotina 2, 3 e 4 meses 5 e 6 meses 14 meses	2000 Euro	C - 4% B - 4%	77 anos

Fonte: Elaboração Própria

¹ os ganhos futuros perdidos pela morte prematura foram descontados com uma taxa anual de 5%. os benefícios foram descontados somente na análise de sensibilidade.

Nesse estudo foram desenvolvidos dois modelos para os dois períodos de tempo distintos. O primeiro modelo foi ajustado ao dado de estado de portador de Stonehouse/Danbury e ao dado de doença do final da década de 80 e início da década de

90 (número médio de casos entre 1988/1989 e 1991/1992) e o segundo foi ajustado ao mesmo dado de estado de portador de Stonehouse/Danbury e ao dado de doença do final da década de 90 (Trotter, 2006a; Trotter, 2006b).

Quadro 7 Características do modelo de análise de decisão

Estudo / País	Modelo / software	Inclusão de Imunidade de rebanho	Inclusão de Estado de portador	Coortes/ Duração	Tipo de análise de sensibilidade
Bovier <i>et al.</i> <i>et al.</i> . 1999	Markov /	Parcialmente	Não	Única /	Univariada
África	Treeage			30 anos	Multivariada (Melhor e pior cenários)
Du Châtelet <i>et al.</i> <i>et al.</i> . 2001	Árvore de decisão / ND	Não	Não	Única / 5 anos	Univariada Multivariada (Melhor e pior cenários)
De Walls & Erickson. 2002	ND	Sim	Não	Única /	ND
Quebec				5 anos	
Trotter & Edmunds. 2002	Coorte / Excel, @Risk	Não	Não	Múltiplas (18) /	Univariada
Inglaterra e País de Gales				Toda a vida	Multivariada (Simulação de Monte Carlo)
Rancourt <i>et al.</i> <i>et al.</i> . 2003	ND /	Não	Não	Única /	Univariada
Quebec	Excel			3 anos	
Silvério, <i>et al.</i> <i>et al.</i> . 2003	ND /	ND	ND	Única /	Univariada
Portugal	Excel			ND	
Ruedin <i>et al.</i> <i>et al.</i> . 2003	Árvore de decisão /	Não	Não	Única	Univariada
Suíça	ND			10 anos	Multivariada (Melhor e pior cenários)
De Walls <i>et al.</i> <i>et al.</i> . 2004	ND /	Não	Não	Múltiplas (25) /	Univariada
Quebec	Excel			49 anos	Multivariada (Simulação de Monte Carlo)
Welte, <i>et al.</i> <i>et al.</i> . 2004	Coorte /	Sim na análise de sensibilidade do <i>catch-up</i>	Sim na análise de sensibilidade do <i>catch-up</i>	Única /	Univariada
Holanda	ND			77 anos	Multivariada
Shepard <i>et al.</i> <i>et al.</i> . 2005	Árvore de decisão /	Não	Não	Única /	Univariada
Estados Unidos da América	Excel/@Risk			22 anos	Multivariada (Threshold, Simulação de Monte Carlo)
Trotter <i>et al.</i> <i>et al.</i> . 2006	Dinâmico /	Sim	Sim	Múltiplas (75) /	Univariada
Inglaterra e País de Gales	Model Maker			75 anos	Multivariada

Fonte: Elaboração Própria

-- ND, não determinado

1.4.3 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS E DE CUSTOS

O Quadro 8 resume os dados epidemiológicos e as fontes utilizadas pelos autores nos estudos de avaliação econômica revisados, bem como as fontes das estimativas de custos e usos de recursos, e os custos considerados nas avaliações econômicas.

Observou-se grande variabilidade nos parâmetros apresentados, dificultando a comparabilidade entre os estudos. A incidência de doença meningocócica C foi denominada: taxa de incidência anual por 100.000, incidência anual por 100.000 pessoas-ano, incidência de casos evitáveis pela vacina (sorogrupo C), taxa de incidência anual endêmica por milhões de pessoas-ano, taxa média de incidência anual de episódios epidêmicos por milhões de pessoas-ano, taxa de incidência anual hiperendêmica por milhões de pessoas-ano, incidência anual por idade e sorogrupo e força de infecção.

O estudo que utilizou a taxa de incidência anual de meningite em crianças de cinco anos em países subsaarianos baseou sua estimativa em estudos realizados na África de diferentes períodos. Porém, essa estimativa apresentou um intervalo de variação muito grande de 15 a 1.000 casos/100.000. A estimativa mais alta é baseada em estudos realizados em Gambia, Chad e no relatório da OMS (Greenwood, 1987; Lengeler, 1995; WHO, 1995).

O outro estudo africano (Parent du Chatelet, 2001) realizado no distrito de Matam, Senegal, calculou a incidência endêmica anual de meningite meningocócica por 100.000 casos, a partir da taxa de ataque de meningite meningocócica proveniente de estudos africanos (Binkin & Band, 1982; Aplogan, 1997) e a partir de pressupostos, na ausência de taxas específicas para os grupos etários.

Em dois estudos (Trotter & Edmunds, 2002; Welte, 2004) que usaram a incidência anual de doença meningocócica C por 100.000, na faixa etária de 5 a 9 anos, esse valor variou de 1,27 a 5,77/100.000, taxas que representavam a realidade epidemiológica da Inglaterra e País de Gales (Trotter & Edmunds, 2002). O estudo realizado na Holanda (Welte, 2004) apresentou um valor semelhante (4,34/100.000) ao do estudo inglês.

Uma revisão sobre o papel da avaliação econômica da vacina meningocócica conjugada C na tomada de decisão informou que em 21 países desenvolvidos a incidência de doença meningocócica C variou de 0,08 a 4,21 casos/100.000 pessoas em 2002 (Welte, 2005).

O estudo americano (Shepard, 2005) que detalhou a incidência de doença meningocócica por idade e sorogrupo (B, C, Y, W135) apresentou um gráfico que não informava de forma clara os valores referidos. Três estudos não relataram nenhum dos dados de incidência utilizados (De Wals & Erickson, 2002; Rancourt, 2003; Silvério, 2003). As fontes mais utilizadas para o dado de incidência foram artigos publicados e dados de vigilância epidemiológica dos serviços de saúde pública dos respectivos países.

De forma semelhante, o parâmetro sequela também foi apresentado de forma variável. Alguns estudos relataram somente um percentual geral de sequela que variou de 7 a 20% dos sobreviventes (Bovier, 1999; Ruedin, 2003; Welte, 2004). Outros detalharam o percentual das complicações mais frequentes (escaras de pele, amputações, perda auditiva, sequelas neurológicas). E um estudo informou as sequelas específicas do sorogrupo C (Rancourt, 2003). Na maioria das vezes, os dados de sequela foram provenientes de estudos publicados ou de opiniões de especialistas.

Moura-Ribeiro (1971), analisando 65 pacientes com meningite bacteriana, encontrou a presença de anormalidade neurológica (crises epiléticas, alterações motoras, distúrbio do comportamento e deficiência mental) no acompanhamento ambulatorial em 34 casos, referindo a associação de maior número de sequelas em pacientes que apresentaram meningite no primeiro ano de vida e também naqueles com formas mais graves na admissão hospitalar.

A letalidade geral variou de 10% (estudos europeus) a 20% (estudo africano). Em 2002, a taxa de letalidade geral por meningite C na Europa foi de 12%. Alguns autores informaram a letalidade detalhada por faixa etária (Trotter & Edmunds, 2002; Welte, 2004) e outros por faixa etária e sorogrupo (Shepard, 2005).

Com relação à modelagem de períodos epidêmicos, dos 11 estudos revisados somente dois estudos relataram como os modelos abordaram essa questão. Na análise

desenvolvida por Bovier e colaboradores (Bovier, 1999) para países africanos subsaarianos os autores adotaram um intervalo fixo de seis anos entre as epidemias. Nesse, nos 30 anos de análise foram modeladas cinco epidemias. Esse modelo não considerou o aumento de transmissão na estação seca e assumiu um risco constante de meningite em cada um dos 30 anos da simulação.

De Wals e colaboradores (De Wals, 2004) posicionaram os ciclos epidêmicos de seis anos dentro do período de acompanhamento da análise. Por exemplo, no cenário com um surto, o período epidêmico de seis anos foi centralizado no meio do período de 49 anos. No cenário com dois surtos, o primeiro período epidêmico ocorreu na primeira parte do período de acompanhamento de 49 anos e o segundo período epidêmico na segunda metade, cada epidemia afetando um número limitado de 25 coortes.

Apesar da enorme ansiedade e comoção social gerada em períodos epidêmicos, nenhum dos estudos de avaliação econômica mencionou como a população poderia influenciar a tomada de decisão, nem discutiu como a gravidade da situação e a urgência necessária para abordar esse problema de saúde pública se sobrepõe à lógica econômica nos momentos de crise eminente.

Alguns autores apenas reconheceram que não contabilizaram em suas análises, os custos intangíveis relacionados ao pânico público, à intensa cobertura da mídia, fechamento de escolas e revolta geral nos departamentos e serviços locais de saúde pública. (Shepard, 2005).

Em Sherbrooke, Quebec, foi avaliada a opinião pública sobre a utilidade da campanha de imunização em massa de 2001 e adequação da inclusão da vacina meningocócica C conjugada na imunização de rotina. A grande maioria dos respondedores da pesquisa concordaram que a campanha de imunização em massa foi necessária e que os gastos da ordem de mais de 100 milhões de dólares canadenses foram justificados. Quase 80% também concordou que a vacina meningocócica C conjugada deveria ser incluída na imunização infantil de rotina em Quebec (De Wals, 2004).

Em alguns países como Bélgica, Islândia, Irlanda e Espanha a tomada de decisão para implantação da vacinação foi feita sem a realização de estudo de avaliação

econômica; baseou-se somente no aumento de casos de meningite e provavelmente o processo foi acelerado pela atenção recebida pela mídia (Welte, 2005).

Cálculo das sequelas

A consideração dos custos envolvidos com o tratamento e seguimento das sequelas não os incluem no cálculo do custo da doença, podem provocar uma subestimação do custo-efetividade dos programas de vacinação. Dos estudos analisados somente dois (Bovier, 1999; Parent du Chatelet, 2001) não incluíram o custo das sequelas no cálculo dos custos diretos.

Bovier e colaboradores justificaram a não inclusão dos custos de sequela pela ausência de custos dos serviços de reabilitação para *déficits* neurossensoriais ocasionados por meningite meningocócica para a maioria das pessoas na África. Parent du Chatelet e colaboradores não mencionaram o custo das sequelas.

No estudo de De Wals e Erickson (De Wals & Erickson, 2002), o cálculo dos custos médicos permanentes e serviços especiais para sobreviventes foi baseado no uso de recursos de um estudo de ausência de membros congênita (Waitzman, 1996) e de um estudo de doença renal terminal (Goeree, 1995) e na frequência de sequelas de doença meningocócica observada em Quebec (Erickson & De Wals, 1998).

Segundo Trotter e Edmunds (Trotter & Edmunds, 2002), não há dados publicados sobre o custos associados ao tratamento e reabilitação de sobreviventes com sequela no Reino Unido. E particularmente, os custos de longo prazo com atenção primária para incapacidade crônica permanente são difíceis de estimar.

Sendo assim, assumiram que 10% dos sobreviventes com sequelas necessitariam de cuidado institucional em período integral pelo resto da vida (£21.500 por ano) (Netten, 2000), e que os sobreviventes com sequelas menos graves necessitariam de serviços de saúde adicionais com um custo médio anual de £500 (de £100 a £1.000 na análise de sensibilidade).

Quadro 8 Dados epidemiológicos relatados nas avaliações econômicas de doença meningocócica

Estudo / País	Incidência	Fonte	Sequelas (%)	Fonte	Letalidade (%)	Fonte
Bovier, 1999	Anual de meningite meningocócica em crianças de 5 anos:	Estudos publicados na África	20	Estudos publicados	20	Pressuposto
África (países subsaarianos)	250/100.000	Relatório OMS				
Du Châtelet, 2001	Endêmica anual de meningite meningocócica	Estudos publicados na África e pressupostos	<1a: 21,7	Estudos publicados na África	Endêmica anual de meningite meningocócica	Estudos publicados na África
África	<1a: 37,4/100.000		1-25a: 18,5		<1a: 19,3	
	1-25a: 33,5/100.000		>25a: 35,7		1-25a: 10,4	
	>25a: 5,5/100.000				>25a: 32,2	
	Total 25,8/100.000				Total 11,6	
De Walls & Erickson, 2002 Canadá	ND	Estudos publicados em Quebec	ND	Busca ativa dos sobreviventes	ND	Estudo publicado em Quebec
Trotter & Edmunds, Inglaterra e País de Gales	Anual de doença meningocócica C	Dados de notificação com confirmação	7	Pressuposto		Registro de morte com confirmação laboratorial
	<1a: 9,64 a 31,53/100.000	Estatísticas hospitalares do Reino Unido				
	1-4a: 4,57 a 16,09/100.000				<1a: 6,2	
	5-9a: 1,27 a 5,77/100.000				1-4a: 7,1	
	10-14a: 1,02 a 4,97/100.000				5-9a: 2,8	
	15-19a: 2,15 a 7,92/100.000				10-14a: 6,6	
	20-24a: 0,71 a 1,89/100.000				15-19a: 16,5	
	25-44a: 0,23 a 0,67/100.000				20-24a: 8,0	
	45-64a: 0,25 a 0,77/100.000				25-44a: 12,8	
	≥ 65a: 0,23 a 0,50/100.000				45-64a: 16,4	
	Geral: 0,84 a 2,94/100.000				≥ 65a: 36,0	
					Geral: 9,6	
Rancourt, 2003 Canadá	ND	Estudos publicados em Quebec (dados do surto da década de 90)	% de casos de sorogrupo C Perda auditiva – 1,9 Amputações – 4,6 Escaras de pele – Insuficiência renal –	Estudos publicados em Quebec (dados do surto da década de 90)	% de casos de sorogrupo C 14	Estudos publicados em Quebec (dados do surto da década de 90)
Silvério, 2003 Portugal	ND	ND	ND	Opinião de especialistas	ND	ND
Ruedin, 2003	Doença meningocócica C	Departamento de Saúde Pública Suíço	Necrose de pele – 9	Departamento de Saúde Pública Suíço Painel de Especialistas	10	Departamento de Saúde Pública Suíço Painel de Especialistas
Suíça	0-9a: 3,0/100.000 pessoas-ano		Amputação de membro – 3			
	1-10a: 2,9/100.000 pessoas-ano		Deficiência auditiva – 2			
			Deficiência neurológica – 4			
			Sequela moderada –			
			Sequela grave – 7			

Continua...

Quadro 8 Dados epidemiológicos relatados nas avaliações econômicas de doença meningocócica. (continuação)

Estudo / País	Incidência	Fonte	Sequelas (%)	Fonte	Letalidade (%)	Fonte
De Walls & Erickson. 2004	Doença meningocócica C	Departamento de Vigilância Epidemiológica de Quebec	13	Estudo de base populacional em Quebec	14	Estudos publicados nos EUA e Canadá
Canadá (Quebec)	Taxa de incidência anual endêmica - 1,2 /milhão de pessoas-ano					
	Taxa média de incidência anual de episódios epidêmicos – 12,6 /milhões de pessoas-ano					
	Taxa de incidência anual hiperendêmica – 24,1 /milhões de pessoas-ano					
Welte, <i>et al.</i> 2004	Anual de doença meningocócica C	Laboratório de referência para meningite bacteriana de Amsterdam	Escaras – 4	Dados de literatura	10	Dados de literatura
Holanda	< 1a: 13,97/100.000		Amputações – 1			
	1-4a: 10,78/100.000		Sequelas neurológicas – 4			
	5-9a: 4,34/100.000					
	10-14a: 4,19/100.000					
	15-19a: 7,40/100.000					
	20-24a: 1,49/100.000					
	25-29a: 0,58/100.000					
	30-34a: 0,27/100.000					
	35-39a: 0,42/100.000					
	> 40a: 0,94/100.000					
	Geral: 2,28/100.000					
Shepard <i>et al.</i> 2005	Anual de doença meningocócica (B, C, Y, W135)	Vigilância para doença invasiva causada por <i>N meningitidis</i>	Escaras de pele – 7,6	Estudos publicados	Letalidade anual de doença meningocócica (B, C, Y, W-135)	Vigilância para doença invasiva causada por <i>N meningitidis</i>
Estados Unidos da América	Faixas etárias:		Amputações únicas – 1,9		Faixas etárias:	
	0–4 meses; 5-11 meses; 1 ano, 2-4, 5-10, 11-17, 18-22, 23-32 anos		Amputações múltiplas – 1,2		0–4 meses; 5-11 meses; 1 ano, 2-4, 5-10, 11-17, 18-22, 23-32a	
			Perda auditiva – 6,4			
			Incapacidades neurológicas – 2,1			
Trotter <i>et al.</i> 2006	Força de infecção variável para o sorogrupo C e fixa para os outros sorogrupos ao longo do tempo	Estudos publicados	NA	NA	ND	ND

Fonte: Elaboração Própria

NA: não aplicado; ND: não determinado

No estudo de Rancourt e colaboradores, os custos diretos associados com as sequelas da doença meningocócica C foram derivados de literatura canadense publicada e de manuais de custos de serviços de saúde canadenses (Rancourt, 2003). O custo indireto da perda auditiva por toda a vida foi estimada em Ca\$443.325 (Mohr, 2000). O custo total da amputação foi estimado somando-se o custo padrão da amputação, Ca\$8.609 (Jacobs, 1995) ao custo da fisioterapia, Ca\$849 (Durance, 1989) com o pressuposto de perda de 20% da produtividade por toda a vida devido à amputação do membro. O custo direto relatado para cirurgia de pele e o custo por toda a vida de insuficiência renal foram Ca\$3.465 (Jacobs, 1995) e Ca\$887.662 (Goeree, 1995), respectivamente. No estudo de Silvério e colaboradores (Silvério, 2003), a estimativa dos recursos para tratamento de sequelas foi obtida a partir de opinião de especialistas.

No estudo de Ruedin e colaboradores (Ruedin, 2003), os custos associados com os cuidados prolongados das complicações foram provenientes de dados do Departamento de Seguro Social Federal Suíço. Foram consideradas as despesas anuais com aparelhos auditivos, próteses de membro e apoio institucional para incapacidade neuropsicológica. Foi assumido que, no caso das sequelas, as despesas ocorreriam por 65 anos. (Harris, 1994). No estudo de De Wals e colaboradores (De Wals, 2004), o custo do cuidado ambulatorial e hospitalar das sequelas foi estimado a partir de um estudo prévio. (De Wals & Erickson 2002).

No estudo de Welte e colaboradores (Welte, 2004), o custo do tratamento das escaras, amputações e sequelas neurológicas foi baseado em um único estudo de impacto econômico da introdução da vacina antimeningocócica B no programa de vacinação holandês. (Bos, 2001). Eles assumiram que os casos de escara necessitariam de dois dias de hospitalização e que as amputações necessitariam de oito dias de hospitalização. Nos casos de sequela neurológica, 25% dos pacientes necessitariam de cuidados em instituições para incapacitados mentais e físicos pelo resto da vida e 50% dos pacientes menores de 15 anos necessitariam educação especial.

Trotter e colaboradores (Trotter, 2006a; Trotter, 2006b) utilizaram os mesmos dados do estudo publicado anteriormente. (Trotter & Edmunds, 2002).

Quadro 9 Custos incluídos nas avaliações econômicas

Estudo/ País	Fonte das estimativas de custos	Fonte das estimativas de	Custos incluídos
Ruedin, 2003	Casos – Preços do Hospital Universitário de Bern de 2002	Painel de especialistas e artigos científicos	Atenção aguda – Transporte, diagnóstico, tratamento do caso agudo, tratamento hospitalar de complicações, seguimento do paciente e tratamento de contactantes
Suíça	Tratamento de complicações de longo prazo – Dados do Gabinete Federal Suíço de Seguro Social de 2001		Complicações a longo prazo – Transporte, diagnóstico, tratamento do caso agudo, tratamento hospitalar de complicações, seguimento do paciente, tratamento de contactantes, aparelhos auditivos, próteses, educação especializada e apoio profissional
De Walls, 2004 Quebec	Estudo de De Walls & Erickson. 2002		Imunização de rotina e em massa – Vacina, administração, desperdício e eventos adversos Custos da doença meningocócica C – Profilaxia, hospitalização e cuidado ambulatorial para doença aguda e seqüela
Welte, 2004 Holanda	Dados de literatura		Custos diretos médicos e não médicos da doença meningocócica Meningite (consulta, diagnóstico microbiológico, Tomografia Computadorizada (TC), antibioticoterapia, hospitalização, visitas de acompanhamento) Choque séptico (consulta, diagnóstico microbiológico, TC, antibioticoterapia, UTI, assistência médica extra, hospitalização, visitas de acompanhamento) Escaras (hospitalização) Amputações (hospitalização) Sequelas neurológicas (cuidados prolongados em instituições para incapacitados físicos e mentais e educação especial) Morte Seguimento de saúde pública (quimioprofilaxia de contactantes, envolvimento de oficiais de saúde pública, médicos e farmacêuticos) Custos indiretos – consultas médicas adicionais p/ <i>catch-up</i> e eventos adversos da vacina, tempo de trabalho perdido dos pais
Shepard, 2005 Estados Unidos da América	Departamento de Saúde de Nova York	Dados de literatura	Evento agudo de doença meningocócica – Cuidado médico, tempo dos pais cuidando da criança, resposta de saúde pública (número médio de horas de trabalho do departamento de saúde pública e número de contactantes requerendo quimioprofilaxia, valor médio da hora de trabalho de um epidemiologista do setor público, preço médio de mercado da quimioprofilaxia) Sequelas – escaras de pele, amputações (custo do procedimento + reabilitação), perda auditiva (implante coclear + manutenção), incapacidade neurológica (custo do cuidado domiciliar de longo prazo + educação especial) + custo do evento agudo Vidas e Produtividade perdida – Método do Capital Humano Sobreviventes com incapacidade neurológica – 100% salário Amputações múltiplas - 30% salário Perda auditiva – 33% salário Vacinação – Custo por vacinação (preço da dose, % de doses compradas, taxas de administração, número de crianças vacinadas no setor público e privado) Evento adverso - Moderado (consulta sem as taxas de antibióticos e exames laboratoriais); Grave (hospitalização + taxas ambulatoriais de anafilaxia)
Trotter, 2006 Inglaterra e País de Gales	Trotter & Edmunds, 2002	Trotter & Edmunds, 2002	Vacina Tratamento

Continua...

Quadro 9 Custos incluídos nas avaliações econômicas (continuação)

Estudo/ País	Fonte das estimativas de	Fonte das estimativas de uso	Custos incluídos
Bovier, 1999 África	Dados de literatura	Dados de literatura Dados do Programa Relatório OMS	Imunização de rotina - Vacina, transporte, seringas, salário de Imunização em massa em epidemias (US\$ 0,83 por criança no caso Morbidade aguda (caso de meningite) (US\$ 21,89 por caso) Custos da atenção – <i>Staff</i> , laboratório e quarto do hospital Medicação – Terapia antimicrobiana (material e transporte) Documentação – coleta de dados, relatório e revisão de dados Custos domiciliares – tempo do cuidador Morbidade crônica - Carga da doença não é incluída nos custos, mas Utilities - Sistema de classificação de estados de saúde de quatro
Du Châtelet, África	Dados de literatura	Dados coletados na campanha de Matam	Custos diretos Vacinação – vacinas, materiais injetáveis, logística e <i>staff</i> . Vigilância e investigação de casos – investigação de todos os casos Atenção médica – medicação e sua administração
De Walls & Canadá	Ministério da Saúde de Quebec	Ministério da Saúde Pesquisa nas Sistema de vigilância Estudo de Dados de literatura	Imunização em massa - Vacina, distribuição, administração, Custos da doença meningocócica – profilaxia para contactantes, Custos de atenção agudos (transporte de ambulância, hospitalização Custos permanentes com cuidados médicos e serviços especiais
Trotter & Inglaterra e	Custos de Unidade de	Dados de literatura	Tratamento do caso de doença meningocócica Internação, dias de UTI, duas consultas ambulatoriais, custo médio Custos de surtos Tratamento e reabilitação de sequelas Programa de vacinação - Vacina, eventos adversos
Rancourt, Quebec		Literatura canadense Custos de	Programa de vacinação em massa - Vacina, taxa de Custos da doença meningocócica C Hospitalização, morte prematura, sequelas e produtividade perdida Custos diretos das sequelas Cirurgia de pele, insuficiência renal, hospitalização, UTI, enfermagem, Custos indiretos Perda auditiva, amputação e fisioterapia
Silvério, 2003 Portugal	Fontes oficiais	Consulta a vários clínicos e especialistas	

Fonte: Elaboração Própria

1.5 ESTIMATIVAS EPIDEMIOLÓGICAS DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO BRASIL

1.5.1 REGISTRO DA DOENÇA MENINGOCÓCICA (DM) NOS SISTEMAS DE INFORMAÇÃO EM SAÚDE

A doença meningocócica é doença grave, de tratamento hospitalar e notificação obrigatória sendo, portanto, esperado que os números de hospitalizações sejam semelhantes aos da notificação.

Estudo que compara dados do Centro Nacional de Epidemiologia (CENEPI, notificações) e SIH/SUS, observou maior número de notificações da doença do que hospitalizações com diagnóstico principal da doença, sendo que a razão hospitalização / notificação oscilou entre 0,62 (1993) e 0,78 (1997) (Gouveia Mendes, 2000; Silva Jr, 2000). Os autores consideram que as hospitalizações no sistema privado não justificam a diferença observada, uma vez que esse sistema é responsável pelo atendimento de pequena fração das doenças infecciosas graves.

As seguintes razões foram aventadas pelos autores para explicar a diferença observada: 1) por tratar-se de doença de rápida evolução clínica com alta letalidade, e considerando a dificuldade de acesso aos serviços de saúde em algumas localidades (principalmente em região rural), poderiam ocorrer óbitos de pacientes não hospitalizados; 2) casos foram hospitalizados com diagnóstico de “meningite bacteriana de etiologia não determinada”, devido às dificuldades no diagnóstico etiológico (Gouveia Mendes, 2000; Silva Jr, 2000).

Em 2006, ano mais recente com consolidação dos dados no momento da coleta de informações, no Sistema de Informações de Hospitalizações (SIH/SUS), foram registradas 1.365 hospitalizações (todas as faixas etárias) por doença meningocócica (DM), sendo 199 hospitalizações de menores de um ano, 372 de crianças de 1 a 4 anos e 319 de crianças de 5 a 9 anos (Tabela 01), enquanto no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) foram notificados 3.140 casos de DM (incluindo: meningite meningocócica – MM; meningococcemia – MCC; e meningite com meningococcemia – MM+MCC), sendo 483 casos em menores de 1 ano, 861 em crianças de 1 a 4 anos, e 578 em crianças de 5 a 9 anos (Tabela 01).

A razão hospitalização / notificação foi de 0,435 para todas as faixas etárias (0,412 e 0,432 para os menores de 1 ano e crianças 1 a 4 anos, respectivamente). A diferença no número de casos registrados não pode ser explicada apenas pelas hospitalizações no setor privado, responsável por 27% de todas as internações clínicas (todas as faixas etárias consideradas) (Monteiro de Castro, 2006) e por 23% das hospitalizações de crianças menores de 5 anos (PNAD, 2003).

Tabela 1 Número de hospitalizações por doença meningocócica (DM) registrados no SIH/SUS, de acordo com faixa etária e CID

Faixa etária / CID	A390	A391	A392	A394	A398	A399	Soma
<1 ano	105	2	50	41		1	199
1 ano	46	4	24	22			96
2 anos	50	5	25	18			98
3-4 anos	81	5	46	46			178
5-10 anos	153	12	92	62			319
11-15 anos	80	7	22	18			127
16-20 anos	52		17	34			103
21-30 anos	68	1	37	1	1	1	109
31-40 anos	30		14				44
41-50 anos	29		14	1			44
51-60 anos	14	1	7			1	23
61-70 anos	13		3				16
71-80 anos	4	1	2				7
> 81 anos	1		1				2
Total	726	38	354	243	1	3	1.365

Fonte: SIH/SUS. CD 2006.

*A390 = meningite meningocócica; A391 = meningococemia c/ hemorragia adrenal; A 392 = meningococemia aguda; A394 = meningococemia, não especificada; A398 = outras infecções meningocócicas; A399 = infecção meningocócica não especificada

Tabela 2 MENINGITE - Casos confirmados notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN, por etiologia e faixa etária. Brasil 2006.

Etiologia*	<1 ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	40-59	60-64	65-69	70-79	80 e +	Total
MCC	154	331	207	84	34	90	25	3	6	4	3	941
MM	222	250	170	123	104	216	84	18	9	3	2	1201
MM+MCC	107	280	201	133	76	118	69	6	3	2	3	998
MH	51	42	16	7	2	14	11	1	1	1	1	147
MP	316	164	105	100	57	278	248	39	33	44	10	1394
MB	1162	980	981	576	385	1076	843	126	98	137	39	6403
MTBC	17	29	15	16	16	177	115	7	5	11	2	410
MNE	362	397	427	235	122	452	241	27	28	39	9	2339
MV	1501	3358	3844	1597	692	1780	609	63	44	77	26	13591
MOE	65	35	31	22	31	521	342	28	18	17	4	1114
MPVAC	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
Ignorado	16	11	9	8	7	10	8	1	0	0	0	70
Total	3974	5878	6006	2901	1526	4732	2595	319	245	335	99	28610

* MCC, meningococemia; MM, meningite meningocócica; MM + MCC, meningite meningocócica com meningococemia; MH, meningite por *Haemophilus influenzae*; MP, meningite pneumocócica MB, meningite por outras bactérias e não determinada; MTBC, meningite tuberculosa; MNE, meningite não especificada; MV, meningite viral; MOE, meningite de outras etiologias;

Fonte: SINAN. Disponível on line: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo>. Acessado em 22.05.2008.

O número de óbitos registrados no SINAN (640) é também bastante superior ao registrado no SIH (151), assim como a letalidade geral (todas as formas clínicas e todas as faixas etárias consideradas), o que sugere que o registro de casos de rápida evolução para óbito, que não chegaram a ser hospitalizados, mas que foram notificados ao SINAN, possa justificar, em parte, essa diferença.

Subnotificação no SINAN

Em estudo sobre a vigilância das meningites, em Belo Horizonte, em 1999, foram identificados 918 casos de meningite, dos quais 716 casos (587 confirmados) foram registrados no SINAN, 551 no SIH/SUS e 53 no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM). A análise detalhada de todos os casos mostrou que todas as três listas estavam incompletas. Com base no total de casos registrados nos três sistemas de informação, a subnotificação no SINAN foi de 22%, e as sensibilidades do SINAN e do SIH/SUS foram de 78% e 60%, respectivamente. Através de modelos probabilísticos de captura-recaptura, o total de casos de meningite (confirmados, descartados e ignorados) foi estimado em 1.087 (IC95%, 1033 – 1166) e o número de casos confirmados, 946 (IC95%, 884 - 1007).

Considerando-se o número destes casos estimados como o valor de referência, a subnotificação no SINAN foi estimada em 34% (considerando todos os casos) e 37,9% (considerando apenas os casos confirmados). As sensibilidades do SINAN e do SIH/SUS foram de 66% e 51%. O estudo não fez estimativas segundo a etiologia da meningite (Côrtes, 2002).

Em estudos sobre subnotificação de meningites, realizados em outros países, os casos notificados diferiam dos não notificados quanto ao agente causal (com maior frequência de notificação em caso de MM, e menor em caso de outras bactérias e meningites virais), à idade, à evolução e ao tipo de hospital em que ocorreu a internação (público ou privado) (Côrtes, 2002, Harvey, 1992).

1.5.2 ESTIMATIVA DOS COEFICIENTES DE INCIDÊNCIA DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO BRASIL

Analisando esses estudos, optou-se por utilizar o SINAN como referência para as estimativas de morbi-mortalidade associadas à DM, reconhecendo a possibilidade de subnotificação.

A partir do número de casos confirmados notificados ao SINAN em 2006 (Tabela 03), foram calculados os coeficientes de incidência da doença meningocócica (DM) de acordo com apresentação clínica - meningococemia (MCC), meningite meningocócica (MM) e meningite com meningococemia (MM + MCC) - e faixa etária - <1 ano, 1-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-39, 40-59 e ≥ 60 anos - (Tabela 04). Para esse cálculo, foi utilizada a população estimada para 2006, pelo IBGE, com base no Censo 2000 (IDB 2007 Brasil).

Os valores dos coeficientes de incidência serão considerados como valores mínimos, uma vez que só foram incluídos os casos confirmados, assim definidos: 1) casos suspeitos confirmados através de exames laboratoriais específicos: cultura, CIE ou látex; 2) casos suspeitos com vínculo epidemiológico com caso confirmado laboratorialmente; 3) casos suspeitos com exames laboratoriais inespecíficos: bacterioscopia ou outro (PCR), ou com evolução clínica compatível (só para meningococemia) (Ministério da Saúde / Secretaria de Vigilância Epidemiológica, 2006).

Do total de casos confirmados de DM notificados ao SINAN, em 2006, 42,8% ocorreram em crianças menores de 5 anos, 61,2% em menores de 10 anos e 72% em menores de 15 anos. Quanto à apresentação clínica, 38,2% dos casos manifestaram-se como MM; 30% como MCC e 31,8% como MM+MCC (Tabela 03). No período de 2004 a 2006, houve pequena variação no número de casos e nos coeficientes de incidência da DM no Brasil (Tabela 04). Os maiores coeficientes de incidência de DM foram observados entre crianças menores de 12 meses, com redução progressiva da incidência nas crianças mais velhas, adolescentes e adultos (Tabela 04).

Considerando possível subnotificação e as dificuldades para o isolamento do meningococo, cálculos de incidência de DM baseadas nos casos confirmados

notificados ao SINAN resultam, provavelmente, em subestimativas particularmente em relação às meningites.

Tabela 3 Número de casos notificados e confirmados e coeficientes de incidência (/100.000) de meningococemia (MCC), meningite meningocócica (MM), MM+MCC e total de doença meningocócica (DM), conforme faixa etária. Brasil, 2006

Tipos	<1 ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	40-59	60 e +	total
MCC, casos	154	331	207	84	34	90	25	16	941
MCC, incidência	4,821	2,456	1,157	0,475	0,202	0,144	0,065	0,094	0,504
MM, casos	222	250	170	123	104	216	84	32	1201
MM, incidência	6,95	1,855	0,95	0,695	0,617	0,347	0,219	0,189	0,643
MM+MCC, casos	107	280	201	133	76	118	69	14	998
MM+MCC, incidência	3,35	2,077	1,123	0,751	0,451	0,189	0,18	0,083	0,534
DM, casos	483	861	578	340	214	424	178	62	3140
DM incidência	15,122	6,388	3,23	1,921	1,269	0,681	0,464	0,366	1,681
% casos	15,4	27,4	18,4	10,8	6,8	13,5	5,67	2	100

Fonte: SINAN (casos confirmados)

População Brasil, 2006: Fonte: IDB 2007 Brasil. IBGE / Censos demográficos, contagem populacional e projeções e estimativas demográficas.

Tabela 4 Coeficientes de incidência (/100.000) da doença meningocócica (DM) segundo faixa etária, apresentação clínica e ano de ocorrência. Brasil, 2004 a 2006

ano/tipo	<1 ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	40-59	60 e +	total
2004									
MCC	5,93	2,35	1,45	0,59	0,2	0,14	0,12	0,12	0,56
MM+MCC	3,98	2,72	1,57	0,83	0,57	0,24	0,15	0,05	0,66
MM	7,63	2,22	1,24	0,97	0,75	0,43	0,28	0,18	0,79
DM	17,54	7,28	4,26	2,39	1,52	0,8	0,55	0,34	2,01
2005									
MCC	5,03	2,63	1,11	0,46	0,19	0,15	0,11	0,06	0,51
MM+MCC	4,32	2,46	1,59	0,75	0,32	0,17	0,13	0,08	0,59
MM	7,53	2,04	1,26	0,7	0,62	0,34	0,33	0,18	0,71
DM	16,88	7,12	3,97	1,9	1,13	0,66	0,56	0,33	1,81
2006									
MCC	4,82	2,46	1,16	0,47	0,2	0,14	0,07	0,09	0,5
MM+MCC	3,35	2,08	1,12	0,75	0,45	0,19	0,18	0,08	0,53
MM	6,95	1,85	0,95	0,69	0,62	0,35	0,22	0,19	0,64
DM	15,12	6,39	3,23	1,92	1,27	0,68	0,46	0,37	1,68

Fonte: SINAN: casos notificados e confirmados

MCC, meningococemia; MM, meningite meningocócica; MM+MCCi, meningite meningocócica com meningococemia

No Estado de São Paulo, em 2006, as meningites de etiologia não determinada representaram a maioria (52,6%) dos casos de meningite bacteriana, quando consideradas todas as faixas etárias, 47,8% em menores de 1 ano, 60,6% em crianças de 1 a 4 anos e 69,3% em crianças de 5 a 9 anos (Tabela 05).

Tabela 5 Distribuição das meningites bacterianas conforme etiologia e faixa etária. Estado de São Paulo, 2006

Meningite	<1ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	> 40	Total
Meningococo	96	101	53	41	37	73	41	442
Pneumococo	103	58	37	22	22	105	157	504
Haemophilus influenzae	20	12	4	1	0	5	5	47
Outras bactérias	112	51	42	18	15	125	212	575
Bacterianas com etiologia determinada*	331	222	136	82	74	308	415	1568
Bacterianas com etiologia não determinada	303	342	307	125	84	237	342	1740
Total	634	564	443	207	158	545	757	3308

* Meningites bacterianas com etiologia determinada = meningococo + pneumo + Hi + outras bactérias

Fonte: (informação pessoal, Maria Inês, CVE/DDR, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo)

Ainda no estado de São Paulo, o meningococo foi responsável por 28,2% das meningites bacterianas de etiologia determinada (meningo + pneumo + Hib + outras bactérias), considerando todas as faixas etárias, 29% das meningites bacterianas de etiologia determinada em menores de 1 ano, 45,5% em crianças de 1 a 4 anos e 39% em crianças de 5 a 9 anos (Tabela 05).

1.5.3 PROCEDIMENTOS ADOTADOS PARA INCLUSÃO DOS CASOS ATRIBUÍDOS AO MENINGOCOCO ENTRE OS CASOS DE MENINGITE BACTERIANA DE ETIOLOGIA NÃO DETERMINADA NAS ESTIMATIVAS DE INCIDÊNCIA DE DM

No SINAN, as meningites bacterianas são classificadas conforme etiologia: MM (meningococo), MP (*Streptococcus pneumoniae*), MH (*Haemophilus influenzae*), outras bactérias (bacilos Gram negativos, *Staphylococcus sp.*, etc) e etiologia não determinada.

No banco de dados disponível *online*, os números referentes às meningites por outras bactérias e não determinada estão agregados (MB), não sendo possível separá-los.

Assumindo que: 1) a proporção de casos de meningite com etiologia determinada em todas as regiões / estados do país é semelhante à de São Paulo; 2) entre as meningites bacterianas de etiologia não determinada, a proporção de casos de MM é a mesma que entre as meningites bacterianas de etiologia determinada, estimamos o número de casos de possível etiologia meningocócica entre as meningites bacterianas de etiologia não determinada para todo o país, com base nos dados do estado de São Paulo, utilizando a seguinte fórmula: total de casos MB (outras bactérias + não determinada) no Brasil X proporção de meningite não determinada entre as MB em SP X proporção de MM entre os casos com etiologia determinada em SP (Tabela 06).

Assim, no Brasil em 2006, teriam ocorrido outros 1.357 casos de meningite causados por meningococo (considerando todas as faixas etárias), sendo 246 casos entre menores de 1 ano, 388 casos entre crianças de 1 a 4 anos e 336 em crianças de 5 a 9 anos (Tabela 06).

Tabela 6 Estimativa do número de casos de meningite bacteriana não determinada atribuídos ao meningococo, total estimado de casos e coeficiente de incidência estimado de meningite meningocócica (MM)

	<1ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	> 40	Total
MB* - casos, Brasil	1162	980	981	576	385	1076	1243	6403
% etiologia não determinada entre as MB*, SP	73,01	87,02	87,97	87,41	84,85	65,47	61,73	75,16
% MM‡ entre as meningites c/ etiologia determinada, SP	29	45,5	38,97	50	50	23,7	9,88	28,19
casos MB* atribuídos ao meningococo, Brasil	246	388	336	252	163	167	76	1.357
MM, casos confirmados, Brasil	222	250	170	123	104	216	116	1201
MM, total estimado, Brasil	468	638	506	375	267	383	192	2558
MM, incidência estimada	14,65	4,73	2,83	2,12	1,59	0,61	0,35	1,37

*MB = meningites causadas por outras bactérias (Gram negativos, *Staphylococcus sp*, etc) + meningites bacterianas de etiologia não determinada

Na Tabela 07 são apresentados o total estimado de casos e o coeficiente de incidência estimado da doença meningocócica (DM), levando em consideração os casos de meningite não determinada atribuídos ao meningococo

É possível que, mesmo após a correção para inclusão dos casos de meningite bacteriana de etiologia não determinada atribuídos ao meningococo, as estimativas de

incidência da DM ainda estejam subestimadas. No entanto, não há dados que permitam estimar com segurança a taxa de subnotificação da DM no Brasil como um todo. Assim, adotamos para o estudo de custo-efetividade da vacina antimeningocócica C conjugada os coeficientes de incidência estimados com correção para inclusão das MB não determinadas atribuídas ao meningococo, apresentados na Tabela 07

Tabela 7 Número de casos confirmados de MCC e MM+MCC, número de casos estimados de MM incluindo estimativa MB não determinada atribuídos ao meningococo, total de casos estimado e coeficiente de incidência estimado de DM. Brasil, 2006

Etiologia	<1 ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	40 e +	Total
MCC, casos*	154	331	207	84	34	90	41	941
MM+MCC, casos*	107	280	201	133	76	118	83	998
MM, casos estimados‡	468	638	506	375	267	383	192	2558
DM (casos estimados)	729	1249	914	592	377	591	316	4497
DM incidência estimada	22,82	9,27	5,11	3,35	2,24	0,95	0,57	2,41

Fonte: SINAN. *casos confirmados

População Brasil, 2006: Fonte: IDB 2007 Brasil. IBGE / Censos demográficos, contagem populacional e projeções e estimativas demográficas.

1.5.4 ESTIMATIVAS DE COEFICIENTES DE INCIDÊNCIA DA DM POR REGIÃO

A Tabela 08 apresenta a distribuição dos casos confirmados de DM notificados ao SINAN em 2006, de acordo com apresentação clínica, faixa etária e região de residência. Observa-se que a região sudeste concentra 57,5% dos casos confirmados de DM.

Assim também utilizando como base os casos confirmados podemos estimar os valores inferiores dos coeficientes de incidência de DM para as diferentes regiões do país (Tabela 09). Nota-se importante variação regional, com os maiores coeficientes de incidência observados na região sudeste (com maior densidade demográfica) e os menores na região norte (com a menor densidade demográfica).

Tabela 8 Distribuição dos casos confirmados de DM conforme apresentação clínica, local de residência e faixa etária. Brasil 2006

Região residência	ignor	<1ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	40-59	60+	Total	% casos
MCC											
Norte	0	5	20	13	7	1	8	0	0	54	5,79
NE	0	13	33	32	21	3	21	4	2	129	13,84
SE	1	96	215	123	47	24	52	14	11	583	62,55
Sul	0	34	53	32	7	2	7	4	3	142	15,24
CO	0	4	12	4	3	0	0	1	0	24	2,58
Brasil	1	152	333	204	85	30	88	23	16	932	100
MM											
Norte	0	9	7	4	9	6	10	3	1	49	4,18
NE	0	38	48	45	27	28	55	21	7	269	22,97
SE	1	121	143	92	62	50	100	49	19	637	54,4
Sul	0	33	25	10	9	10	20	12	4	123	10,5
CO	0	17	18	14	11	7	21	5	0	93	7,94
Brasil	1	218	241	165	118	101	206	90	31	1171	100
MM+MCC											
Norte	0	2	9	5	11	3	2	2	0	34	3,45
NE	0	7	39	31	28	16	24	10	1	156	15,82
SE	0	81	156	99	64	42	70	34	11	557	56,49
Sul	0	12	62	49	21	10	11	17	3	185	18,76
CO	0	5	16	11	9	2	8	3	0	54	5,48
Brasil	0	107	282	195	133	73	115	66	15	986	100
DM, total											
Norte	0	16	36	22	27	10	20	5	1	137	4,44
NE		58	120	108	76	47	100	35	10	554	17,93
SE	2	298	514	314	173	116	222	97	41	1777	57,53
Sul	0	79	140	91	37	22	38	33	10	450	14,57
CO	0	26	46	29	23	9	29	9	0	171	5,54
Brasil*	2	477	856	564	336	204	409	179	62	3089	100

* Total de casos inferior ao total apresentado na Tabela 11 (total=3.140), devido casos sem informação sobre local de moradia

MCC = meningococcemia; MM = meningite meningocócica; MM+MCC = meningite com meningococcemia; DM = doença meningocócica (todas as formas clínicas)

Fonte: SINAN

Tabela 9 Coeficientes de incidência (/100.000) de doença meningocócica (DM) por região de residência e faixa etária. Brasil, 2006

Região residência / idade	<1 ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	40-59	60 +	Total
Norte	4,92	2,61	1,19	1,54	0,65	0,4	0,21	0,12	0,91
NE	5,69	2,86	1,95	1,37	0,92	0,58	0,4	0,24	1,07
SE	24,23	9,85	4,6	2,57	1,75	0,84	0,53	0,5	2,23
Sul	20,49	8,16	3,76	1,51	0,92	0,43	0,52	0,35	1,65
CO	11,06	4,75	2,31	1,84	0,75	0,62	0,33	0	1,29

* com base nos casos notificados e confirmados registrados no SINAN.

População Brasil, 2006: Fonte: IDB 2007 Brasil. IBGE / Censos demográficos, contagem populacional e projeções e estimativas demográficas.

1.5.5 ESTIMATIVAS DAS TAXAS DE LETALIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO BRASIL

A letalidade da DM foi estimada com base no número de casos confirmados com evolução para óbito, notificados ao SINAN, em 2006. A Tabela 10 apresenta os números de óbitos e de casos e as taxas de letalidade, de acordo com a apresentação clínica e faixa etária.

Tabela 10 Números de óbitos e casos confirmados, e taxas de letalidade da doença meningocócica (DM) de acordo com apresentação clínica e faixa etária Brasil, 2006

	<1ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	40-59	60 e +	Total
MCC									
Casos	154	331	207	84	34	90	25	16	941
Óbitos	65	125	62	25	17	39	15	8	356
Letalidade (%)	42,21	37,76	29,95	29,76	50	43,33	60	50	37,83
MM									
Casos	222	250	170	123	104	216	84	32	1201
Óbitos	27	28	14	7	8	24	19	10	137
Letalidade (%)	12,16	11,2	8,24	5,69	7,69	11,11	22,62	31,25	11,41
MM+MCC									
Casos	107	280	201	133	76	118	69	14	998
Óbitos	19	35	23	15	7	17	27	4	147
Letalidade (%)	17,76	12,5	11,44	11,28	9,21	14,41	39,13	28,57	14,73
DM (todas as formas clínicas)									
Casos	483	861	578	340	214	424	178	62	3140
Óbitos	111	188	99	47	32	80	61	22	640
Letalidade (%)	22,98	21,84	17,13	13,82	14,95	18,87	34,27	35,48	20,38

MCC, meningococcemia; MM, meningite meningocócica; MM+MCC, meningite com meningococcemia
Fonte: SINAN. Disponível *on line*: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo>. Acessado em 22.05.2008.

Em geral, as maiores taxas de letalidade são observadas nas faixas etárias mais velhas (adultos com 40 anos e mais). Com relação à apresentação clínica, as maiores taxas de letalidade são observadas entre os casos de MCC, e as menores taxas, entre os casos de MM.

Houve pequena variação nas taxas de letalidade da DM no período de 2004 a 2006, como mostra a Tabela 11, que apresenta as taxas de letalidade do período, segundo apresentação clínica, faixa etária e ano de ocorrência.

Tabela 11 Taxas de letalidade (%) segundo apresentação clínica, faixa etária e ano da ocorrência, com base no número de óbitos e de casos confirmados notificados. Brasil, 2004-2006

Letalidade (%)	<1 ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	40-59	60 e +	Total
2004									
MCC	40,1	39,74	24,79	23,3	35,9	53,57	51,11	68,42	36,75
MM+MCC	14,73	19,66	11,86	10,96	8,11	17,02	22,64	62,5	15,46
MM	13,77	7,59	10,95	8,24	5,48	12,6	17,82	62,07	11,68
DM	22,89	22,46	12,79	12,89	10,47	21,09	26,63	64,29	19,93
2005									
MCC	48,47	35,86	26,82	21,25	50	43,01	61,54	60	37,67
MM+MCC	26,43	15,26	10,2	19,85	9,52	17,14	38,78	42,86	17,35
MM	12,7	11,65	6,9	7,38	10,57	11,82	16,53	25,81	11,42
DM	26,87	21,83	13,81	15,62	16,96	20,45	30,14	36,36	20,77
2006									
MCC	42,21	37,76	29,95	29,76	50	43,33	60	50	37,83
MM+MCC	17,76	12,5	11,44	11,28	9,21	14,41	39,13	28,57	14,73
MM	12,16	11,2	8,24	5,69	7,69	11,11	22,62	31,25	11,41
DM	22,98	21,84	17,13	13,82	14,95	18,87	34,27	35,48	20,38

MCC =- meningococemia; MM = meningite meningocócica; MM+MCC = meningite com meningococemia; DM = doença meningocócica (todas as apresentações clínicas)

Fonte; SINAN

Considerando que a MM tem menor letalidade que a MCC e a MM+MCC, a utilização da taxa de letalidade global para a DM baseada apenas nos casos confirmados estaria superestimando o número de óbitos em um modelo de análise em que o coeficiente de incidência foi corrigido para incluir os casos de MB de etiologia não determinada atribuídos ao meningococo.

Foi, então, feita correção da taxa de letalidade da DM para considerar o maior número de casos de meningite: – com base na taxa de letalidade da MM calculada pelo número de óbitos e casos confirmados notificados ao SINAN , foi estimado o número total de óbitos por MM considerando os casos de MB de etiologia não determinada atribuídos ao meningococo. A letalidade da DM para entrada no modelo foi estimada com base no número total estimado de óbitos e casos (Tabela 12).

Tabela 12 Taxa de letalidade estimada da doença meningocócica (%), considerando casos e óbitos de meningite de etiologia não determinada atribuídos ao meningococo. Brasil, 2006

	<1ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	40 e +	Total
MM								
Casos estimados	468	638	506	375	267	383	192	2558
Óbitos estimados	57	71	42	21	21	43	48	303
Letalidade (%)	12,16	11,2	8,24	5,69	7,69	11,11	25	11,41
MCC								
Casos confirmados	154	331	207	84	34	90	41	941
Óbitos confirmados	65	125	62	25	17	39	23	356
Letalidade (%)	42,21	37,76	29,95	29,76	50	43,33	56,1	37,83
MM+MCC								
Casos confirmados	107	280	201	133	76	118	83	998
Óbitos confirmados	19	35	23	15	7	17	31	147
Letalidade (%)	17,76	12,5	11,44	11,28	9,21	14,41	37,35	14,73
DM								
Casos estimados	729	1249	914	592	377	591	316	4497
Óbitos estimados	141	232	127	61	45	99	102	807
Letalidade estimada (%)	19,33	18,57	13,89	10,3	11,94	16,75	32,28	17,95

MCC = meningococemia; MM = meningite meningocócica; MM+MCC = meningite com meningococemia; DM = doença meningocócica (todas as apresentações clínicas)

Fonte: SINAN

1.5.6 ESTIMATIVA DAS TAXAS DE LETALIDADE DA DM POR REGIÃO

Com base na distribuição dos casos confirmados com evolução para óbito por região de moradia e faixa etária (Tabela 13), podemos estimar as taxas de letalidade da DM (todas as formas clínicas) para as diferentes regiões do país (Tabela 14). Para determinadas regiões, principalmente regiões Norte e Centro-Oeste, o pequeno número de casos notificados resulta em estimativas imprecisas e não permitem a avaliação da letalidade por forma clínica, faixa etária e região de residência.

Tabela 13 Número de casos confirmados de DM (todas as formas clínicas) com evolução para óbito, por região de residência e faixa etária. Brasil 2006

	<1 Ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	40-59	60 +	Total
Norte	6	16	4	1	1	5	0	1	34
Nordeste	12	33	27	12	6	21	11	2	124
Sudeste	67	97	57	24	22	35	31	15	354
Sul	21	34	4	7	2	9	12	4	93
Centro Oeste	5	8	2	3	0	3	4	0	25
Brasil	111	188	94	47	31	73	58	22	630

Fonte: SINAN

Tabela 14 Taxas de letalidade (%) da doença meningocócica (todas as formas clínicas) por região de residência e faixa etária. Brasil, 2006

	<1 Ano	1 a 4	5 a 9	10 a 14	15-19	20-39	40-59	60 +	Total
Norte	37,5	44,44	18,2	3,7	10	25	0	100	24,8
Nordeste	20,69	27,5	25	15,8	12,8	21	31,4	20,1	22,4
Sudeste	22,48	18,87	18,2	13,9	19	15,8	32	36,3	19,9
Sul	26,58	24,29	4,4	18,9	9,1	23,7	36,4	40	20,7
Centro Oeste	19,2	17,39	6,9	13	0	10,3	44,4	0	14,6
Brasil	23,27	21,96	16,7	14	15,2	17,8	32,4	35,5	20,4

Fonte: SINAN (casos confirmados)

A Tabela 15 mostra a letalidade da DM (todas as faixas etárias) por apresentação clínica e região de residência. Em todas as regiões, as maiores taxas de letalidade são observadas entre os casos de meningococcemia

Tabela 15 Número de óbitos e casos confirmados e taxas de letalidade da doença meningocócica (todas as faixas etárias) conforme apresentação clínica e região de moradia. Brasil, 2006

No óbitos / No casos (letalidade %)	MCC	MM	MM + MCC	DM (%)
Norte	22 / 54 (40,74)	9 / 49 (18,37)	3 / 34 (8,82)	34 / 137 (24,82)
Nordeste	48 / 129 (37,21)	44 / 269 (16,36)	32 / 156 (20,51)	124 / 554 (22,38)
Sudeste	219 / 583 (37,56)	62 / 637 (9,73)	73 / 557 (13,11)	354 / 1777 (19,92)
Sul	50 / 142 (35,21)	14 / 123 (11,38)	29 / 185 (15,68)	93 / 450 (20,67)
Centro-Oeste	8 / 24 (33,33)	8 / 93 (8,60)	9 / 54 (16,67)	25 / 171 (14,62)
Brasil	347 / 932 (37,23)	137 / 1171 (11,70)	46 / 986 (4,81)	630 / 3089 (20,39)

MCC, meningococcemia; MM, meningite meningocócica; MM+MCC, meningite com meningococcemia; DM, doença meningocócica (todas as formas clínicas)

Fonte: SINAN

1.5.7 FREQUÊNCIA DOS SOROGRUPOS DE NEISSERIA MENINGITIS NO BRASIL, 2000 – 2008, COM BASE NOS DADOS DO SIREVA II

O SIREVA – Sistema de Rede de Vigilância dos Agentes Bacterianos que causam Pneumonia e Meningite – é uma rede de vigilância laboratorial de doenças

bacterianas invasivas, que envolve 20 países da América Latina e Caribe, constituída por dois centros regionais de referência (Edmonton, no Canadá e Majadahonda, na Espanha), dois centros sub-regionais (Instituto Adolfo Lutz, em São Paulo e Instituto Nacional de Salud, em Bogotá, Colômbia), 21 centros nacionais de referência, e 453 centros sentinelas que isolam mais de 10 cepas bacterianas por ano.

Algumas características da rede laboratorial exigem cuidado na interpretação e generalização dos dados, principalmente a ausência de base populacional e de integração com centros de vigilância epidemiológica. No Brasil, outra característica importante é que a maioria dos isolados bacterianos analisados são provenientes da região sudeste, particularmente São Paulo e Rio de Janeiro, o que pode levar a viés nos resultados (muito embora essa região também registre o maior número de casos e os maiores coeficientes de incidência da DM).

Apenas seis centros fora do eixo RJ-SP, todos eles vinculados a universidades ou Institutos de Pesquisa (Salvador, BA; Belo Horizonte e Uberlândia, MG; Belém, PA; Recife, PE, e Goiânia, GO) são responsáveis pelo isolamento de mais de 10 cepas bacterianas a cada ano.

Em relação aos isolados de *N. meningitidis* analisadas pela rede no período de 2000 a 2008. (Informe Regional de SIREVA II, 2000-2005, 2006, 2007 e 2008):

1. O número de isolados corresponde a aproximadamente 20% dos casos de doença meningocócica notificados ao SINAN a cada ano (para todo o país);
2. Aproximadamente 80% dos isolados são provenientes de pacientes com diagnóstico clínico de meningite (enquanto as meningites representam aproximadamente 40% do total de casos confirmados no SINAN)
3. No período de 2000 a 2008, ocorreu aumento da proporção de isolados de *N. meningitidis* do sorogrupo C (22,5% em 2000; 53% em 2006; 63,6% em 2007 e 67,25% em 2008) e diminuição da proporção de isolados do sorogrupo B (74,7% em 2000; 41,4% em 2006; 29,1% em 2007 e 20,1% em 2008).
4. Houve também tendência a aumento da proporção de isolados do sorogrupo W135 (2,2% em 2000; 4,1% em 2006; 5,2% em 2007; e 5,5% em 2008)

Analisando os dados por região geográfica (Tabela 16), pode-se observar que a proporção de isolados de meningococo examinados pela rede laboratorial acompanha a distribuição dos casos confirmados notificados ao SINAN. Em 2006, 55,2% dos isolados de meningococo sorogrupados são procedentes do sudeste, 17,2% do nordeste, 13,3% do sul, 11,6% do centro-oeste e 2,5% do norte. Essas regiões foram responsáveis por, respectivamente, 57,5% (SE), 17,9% (NE), 14,6% (S), 5,5% (CO) e 4,4% (N) dos casos confirmados de doença meningocócica notificados no SINAN em 2006 .

O sorogrupo C passou a ser o sorogrupo predominante nas regiões SE e CO desde 2006, pelo menos (os dados de 2000 a 2005 estão agregados, não permitindo avaliar a evolução ano-a-ano), e na região NE, a partir de 2007; enquanto o sorogrupo B ainda foi predominante na região Sul, em 2007.

Os dados do SIREVA para o Brasil podem ser comparados com os dados do estado de São Paulo, onde a rede de vigilância laboratorial das doenças bacterianas invasivas é mais abrangente (envolvendo as regionais do Instituto Adolfo Lutz: Bauru, Campinas, Marília, Presidente Prudente, Ribeirão Preto, Rio Claro, Santo André, Santos, São José do Rio Preto, São Paulo – capital, Sorocaba, Taubaté). No estado de São Paulo, no período de 1998 a 2007, foi observada diminuição do coeficiente de incidência da doença meningocócica de 4,6/100.000 para 2,6/100.000, concomitante à redução da proporção de casos associados ao sorogrupo B (de 63% para 16%) e aumento da proporção de casos associados ao sorogrupo C (de 34% para 77%), sinalizando o final da epidemia de meningococo B, que durou mais de uma década (desde 1988), muito embora os coeficientes de incidência ainda permaneçam acima dos níveis endêmicos observados no estado no período de 1978 a 1987 (abaixo de 2,0/100.000) (Fonseca, 2004).

Predomínio do sorogrupo C ocorre desde 2003 no estado. Também foi observado aumento da proporção de isolados do sorogrupo W135 no estado (de 2,1% em 1998, para 5,1% em 2007) (DDTR/CVE/CCD/SES-SP).

Tabela 16 Distribuição dos sorogrupos de *N. meningitidis* conforme faixa etária e ano de diagnóstico. Brasil, 2000 – 2008

Ano de diagnóstico	N (%)						Total
	<1 ano	1 a 4	5 a 14	15-20	>20	ignorado	
2004							
B	61	115	99	44	77	37	433 (59,32)
C	38	74	62	28	45	22	269 (36,85)
Y	0	0	1	1	1	0	3 (0,41)
W135	4	5	3	2	10	0	24 (3,29)
Outros	0	0	0	0	0	1	1
Total	103	194	165	75	133	60	730
2005							
B	62 (56,4)	95 (48,5)	81 (57,5)	26 (60,5)	53 (44,2)	32	349
						-47,1	-51,48
C	41 (37,2)	90 (45,9)	55	17 (39,5)	59 (49,2)	31	293
			-39			-45,6	-43,22
Y	3	4	2	0	4	1	14 (2,07)
W135	4	6	3	0	4	4	21 (3,1)
NG	0	1	0	0	0	0	1
Total	110	196	141	43	120	68	678
2006							
B	31 (31,6)	89 (46,1)	67 (44,1)	22 (41,5)	51 (38,6)		260
							-41,4
C	62 (63,3)	94 (46,6)	80 (52,6)	24 (45,3)	73 (55,3)		333
							-53,03
Y	1	2	1	3	2		9 (1,43)
W135	4	8	4	4	6		26 (4,14)
Total	98	193	152	53	132		628
2007							
B	42 (44,2)	51 (31,1)	34 (28,1)	10 (23,3)	27 (19,3)		164
							-29,1
C	44 (46,3)	104 (63,4)	80 (66,1)	30 (69,8)	100 (71,4)		358
							-63,6
Y	2 (2,1)	1 (0,6)	2 (1,7)	2 (4,6)	4 (2,9)		11 (1,95)
W135	7 (7,4)	8 (4,9)	5 (4,1)	1 (2,3)	8 (5,7)		29 (5,2)
29E	0	0	0	0	1		1
Total	95	164	121	43	140		563
2008							
B	22 (27,8)	46 (25,8)	34 (28,1)	14 (27)	37 (19,3)		127
							-20,1
C	48 (60,8)	124 (69,7)	79 (65,3)	35 (67,3)	139 (72,4)		425
							-67,25
Y	1 (1,3)	2 (1,1)	3 (2,5)	1 (1,9)	2 (1,0)		9 (1,5)
W135	8 (10,1)	6 (3,4)	5 (4,1)	2 (3,8)	14 (7,3)		35 (5,5)
Total	79	178	121	52	192		632

Fonte: Informe Regional de SIREVA II, 2000-2005, 2006, 2007 e 2008

Tabela 17 Distribuição dos sorogrupos de *N. meningitidis* por região geográfica, Brasil, 2000-2005, 2006 e 2007

Sorogrupo No amostras (%)						
Regiões/ano	B	C	W135	Y	Outros	Total
2000-2005						
Norte	182 (83)	37 (16,9)	0	0	0	219 (4,6)
Nordeste	1018 (82,2)	212 (17,1)	2	4 (0,3)	2	1238 (26,1)
Sudeste	1254 (53,2)	986 (41,9)	78 (3,3)	29 (1,2)	9	2356 (49,6)
Sul	523 (79,4)	110 (16,7)	23 (3,5)	3 (0,5)	0	659 (13,9)
Centro-Oeste	206 (74,6)	63 (22,8)	3 (1,1)	4 (1,5)		276 (5,8)
Brasil	3183 (67)	1408 (29,7)	106 (2,2)	40 (0,8)	11 (0,2)	4748 (100)
2006						
Norte	10	7	0	0	0	17 (2,5)
Nordeste	69 (59)	43 (36,8)	3	2	0	117 (17,2)
Sudeste	111 (29,6)	239 (63,7)	19 (5)	6 (1,6)	0	375 (55,2)
Sul	61 (66,3)	26 (28,3)	5 (5,4)	0	0	92 (13,3)
Centro-Oeste	30 (38)	46 (58,2)	2	1	0	79 (11,6)
Brasil	281 (41,3)	361 (53,1)	29 (4,3)	9 (1,3)	0	680 (100)
2007						
Norte	7	10	1	1	0	19 (3,1)
Nordeste	42 (39,6)	64 (60,4)	0	0	0	106 (17,2)
Sudeste	87 (23,4)	254 (68,3)	22 (5,9)	8 (2,2)	1	372 (60,4)
Sul	43 (59,7)	22 (30,6)	6 (8,3)	1	0	72 (11,7)
Centro-Oeste	8 (17,2)	37 (78,7)	1	1	0	47 (7,6)
Brasil	187 (30,4)	387 (62,8)	30 (4,9)	11 (1,8)	1	616 (100)

Fonte: SIREVA II. Informação pessoal. Dra. Maria Cristina Brandileone

1.6. METODOLOGIA DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.6.1 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A coorte de 3.194.038 crianças nascidas vivas, estimada pelo IBGE para o Brasil em 2006 (IDB 2007 Brasil), acompanhada até a idade de 10 anos, em modelo de análise de decisão.

1.6.2 DESENHO DE ESTUDO

Avaliação econômica completa do tipo análise de custo-efetividade (ACE), baseada em modelagem. A frequência de doença meningocócica e sequelas associadas,

bem como os custos relacionados ao tratamento e ao custeio das diferentes estratégias de vacinação foram estimados a partir de dados secundários (revisão da literatura, dados epidemiológicos, clínicos e de custo previamente reunidos e disponibilizados nos Sistemas de Informação do Ministério da Saúde).

Foram consultados os protocolos de avaliações econômicas nacionais e internacionais pertinentes e disponíveis existentes. (Drummond, 1996; Drummond, 1997; Ministério da Saúde, 2009)

Estratégias comparadas

A análise desenvolvida comparou duas estratégias:

1. **Vacinar** (introdução de vacinação universal na infância aos 2, 4 e 12 meses com a vacina Antimeningocócica C Conjugada) versus
2. **Estratégia atual** (vacinação de população de risco, conforme indicações, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais).

Perspectiva

A análise foi conduzida da perspectiva do sistema de saúde, com inclusão de custos diretos médicos (consultas ambulatoriais, exames laboratoriais e de imagem, medicamentos e hospitalizações) e custos diretos não médicos (transporte) e da perspectiva da sociedade, que é a mais indicada na avaliação de programas de vacinação que têm por objetivo estimar impacto populacional. Nesta perspectiva, além dos custos diretos foram incorporados os custos indiretos, de produtividade perdida.

Medidas de desfecho

As medidas de desfecho utilizadas incluíram casos de doença evitados, mortes evitadas, anos de vida salvos em virtude da incorporação da nova vacina à rotina do PNI – utilizadas para o cálculo das razões de custo-efetividade incremental (RCEI), por custo por caso evitado, custo por morte evitada e custo por ano de vida salvo.

Foi utilizada a seguinte equação para o cálculo da RCEI:

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

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, a efetividade foi medida por meio de 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 (efetividade) se a estratégia 1 for utilizada no lugar da estratégia 2 (prática usual). Sendo assim, a RCEI descreve o custo adicional por caso evitado, custo adicional por morte evitada e custo adicional por ano de vida salvo, no contexto definido para esse estudo.

Horizonte temporal

O horizonte temporal de análise foi de 10 anos. A modelização considerou o limiar endêmico, estabelecido no país desde o início dos anos 2000 para o sorogrupo C, não levando em consideração a possibilidade de epidemia. Dado o comportamento incerto do padrão epidemiológico da DM, que não permite previsões a longo prazo, um modelo com horizonte temporal muito longo se distanciaria muito da realidade, uma vez que aumentaria a chance de ocorrer uma epidemia.

Por outro lado, com horizonte temporal muito curto, o modelo incluiria apenas uma pequena parcela dos casos que ocorrem no país. Assim, foi escolhido horizonte temporal de 10 anos, uma vez que cerca de 62% dos casos de DM ocorrem em crianças menores de 10 anos de idade.

Desconto

Nesse trabalho foi utilizada a taxa padrão de 5% sobre custos e benefícios, recomendada pelas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias para o Ministério da Saúde (Ministério da Saúde, 2009).

Análise de sensibilidade

Para avaliar a robustez dos resultados, foram conduzidas análises de sensibilidade univariadas em alguns parâmetros chave, incluindo cobertura e proteção vacinal, incidência e letalidade de doença meningocócica, custo do tratamento e o preço da vacina. Os parâmetros foram variados em intervalos plausíveis, sempre que possível retirados da literatura, e as razões de custo-efetividade incrementais (RCEIs) foram

recalculadas. Também foram realizadas análises de sensibilidade multivariadas, do tipo melhor cenário (enviesando todos os parâmetros a favor do programa de vacinação universal) e pior cenário (enviesando todos os parâmetros contra o programa de vacinação universal).

1.6.3 MODELO DE ANÁLISE DE DECISÃO

Foi construído um modelo estático do tipo árvore de decisão no *software* TreeAge Pro2007 (TreeAge Software Inc., Williamstown, MA).

A Figura 7 apresenta o fluxo dos eventos acompanhados pelo modelo. Considerou-se que a coorte estudada pode seguir duas estratégias:

- 1) **Vacinar** (introdução de vacinação universal na infância)
- 2) **Estratégia atual** (vacinação da população de risco)

De acordo com o diagrama do modelo, na estratégia vacinação universal existem duas possibilidades de situação populacional: vacinados (cobertura vacinal) e não vacinados. Os vacinados podem estar protegidos, ou não. Nos protegidos, a proteção inicial é conferida pela efetividade da vacina, levando em consideração a proporção de doença do sorogrupo C, e que se mantém no 1º e 2º ano pós-vacinação. No 3º ano, assumiu-se que no grupo dos protegidos ocorrerá uma diminuição de 10% da proteção inicial e que os que não perderem a proteção no 3º ano, se manterão protegidos (sem doença meningocócica) até o final do período analisado.

Os não protegidos do 3º ano podem permanecer sem doença meningocócica ou desenvolver doença meningocócica (clone 1) que pode evoluir para a morte ou cura. Os que foram curados podem ficar sem sequelas ou podem apresentar necrose de pele, amputação, sequelas neurológicas ou surdez.

Os que não desenvolveram doença meningocócica no 3º ano podem permanecer sem doença meningocócica no 4º ano ou podem desenvolver doença meningocócica no 4º ano repetindo os desfechos anteriormente descritos até o 10º ano de acompanhamento.

Ainda no ramo vacinados, os não protegidos no 1º ano de vacinação podem permanecer sem doença meningocócica ou desenvolver doença meningocócica. Os que terminaram o ano sem doença meningocócica têm chance de desenvolver a doença no ano subsequente, os que desenvolveram a doença evoluem para morte ou cura, com ou sem sequelas, e assim se repetem os desfechos anteriormente descritos até o 10º ano de acompanhamento (representado no clone 2).

No ramo não vacinados da estratégia vacinar, a sequência de eventos será a mesma descrita para o grupo dos não protegidos no 1º ano de vacinação (clone 2).

Na estratégia atual, de vacinação de grupos de risco, o fluxo de eventos é idêntico ao do ramo não vacinados da estratégia vacinar (clone 2), considerando-se que essa estratégia não tem impacto populacional.

Nesse modelo foi estimada a carga de doença causada por todos os sorogrupos responsáveis pela doença meningocócica, mas só foi calculado o número de casos evitados pelo sorogrupo C, dada a especificidade de proteção da vacina.

Os valores unitários dos custos diretos de tratamento da doença e suas sequelas, bem como dos custos indiretos relacionados são os mesmos nas duas estratégias. A principal de custo entre as duas estratégias da vacinação decorre da enorme diferença de amplitude.

Na estratégia vacinar foi estimado o custo de vacinação de todas as crianças alcançadas pelo programa e na estratégia atual o valor gasto com vacina Antimeningocócica C Conjugada, com base no número de doses de vacina utilizadas em 2006.

1.7 ESTIMATIVAS DE CUSTOS DA DOENÇA MENINGOCÓCICA NO BRASIL

As estimativas de custos estão expressas em reais de 2006, ano de referência também para as estimativas epidemiológicas e de consumo de serviços. As estimativas de custos incluem custos diretos e indiretos da doença e estão categorizadas em custos de tratamento de casos agudos, custos com quimioprofilaxia de comunicantes, custos de tratamento de sequelas, custos de transporte e custos de produtividade.

Foram utilizadas fontes específicas para valores referentes aos sistemas público e privado. Para o sistema público foram consultados o Sistema de Informações Ambulatoriais (SIA) e Sistema de Informações Hospitalares (SIH) do DATASUS, e o Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde. Para o setor privado a consulta foi feita no Sistema de Informações de Produto (SIP) da Agência Nacional de Saúde Suplementar e na TUNEP (Tabela Única Nacional de Equivalência de Procedimentos) (Sindicato Patronal dos Estabelecimentos de Saúde). A estimativa para a participação do setor privado na assistência à saúde baseou-se nos resultados obtidos na Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (IBGE, 2003).

1.7.1 CUSTOS DIRETOS NO SETOR PÚBLICO

Tratamento de casos agudos – Tratamento hospitalar

Dados referentes aos custos de hospitalização para o sistema público, e em menor escala o privado, no Brasil podem ser acessados livremente, enquanto parte dos sistemas de informação disponíveis em sites de órgãos oficiais. No Sistema de Informação Hospitalar / DATASUS (SIH /SUS), os dados representam o pagamento efetuado ou previsto pelo Ministério da Saúde para as hospitalizações segundo códigos de procedimentos específicos, não se constituindo propriamente em estimativas de custos dos serviços. Foi utilizada a metodologia de custeio denominada “*gross costing*” ou “*top-down*”, onde os valores representam valores médios nacionais efetivamente pagos, o que se mostra adequado para o estudo proposto, que tem perspectiva nacional e

procura utilizar fontes de dados que podem ser utilizados por todos que queiram realizar esse tipo de estudo.

Para as estimativas dos gastos do sistema público foi utilizado como fonte o CD de AIH (Autorização de Internação Hospitalar / Sistema de Informação Hospitalar / DATASUS) com dados de 2006, fornecido pelo DATASUS, em que estão codificadas as internações segundo diagnósticos baseados na Classificação Internacional de Doenças 10 - CID 10, ou procedimentos, com classificação específica para o Sistema Único de Saúde / SUS, com as informações contidas nas AIH emitidas pelo SUS.

Para as estimativas dos gastos do sistema privado, foi utilizada a TUNEP (Tabela Única Nacional de Equivalência de Procedimentos), tabela definida pela Agência Nacional de Saúde / ANS para fins de ressarcimento (ao SUS) dos atendimentos prestados por instituições públicas ou privadas, integrantes do Sistema Único de Saúde / SUS, aos beneficiários de planos privados de assistência à saúde, e que apresenta valores por procedimentos. A TUNEP foi escolhida como representativa dos custos do setor privado e apresenta valores intermediários aos valores da tabela SUS e os valores da tabela AMB (CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos).

Para compatibilização entre diagnóstico e procedimento foi utilizado o arquivo de “Compatibilidade SIH x CID 10” disponível no site da SAS (Secretaria de Assistência à Saúde) do Ministério da Saúde. A correspondência encontrada entre os códigos de procedimento e a CID 10 está descrita no Quadro 10.

Quadro 10 Compatibilidade SIH X CID 10

Código	Procedimento	CID	Apresentação clínica
40008037	Punção cisternal	A390	Meningite meningocócica
40009033	Punção lombar	A390	Meningite meningocócica
74300253	Infecções meningocócicas (pediatria)	A390	Meningite meningocócica
74300253	Infecções meningocócicas (pediatria)	A391	Síndrome de Waterhouse-Friderichsen
74300253	Infecções meningocócicas (pediatria)	A392	Meningococcemia aguda

Fonte: Elaboração Própria

Os valores médios da internação por doença meningocócica e permanência média no SUS, por CID e faixa etária, são apresentados, respectivamente, nas Tabelas 18 e 19.

Tabela 18 Valor médio de internação hospitalar por doença meningocócica no SUS, por CID e faixa etária

	CID						
Faixa etária	A390	A391	A392	A394	A398	A399	Média Ponderada*
<1 ano	1055,6	857,1	1247,7	1038,5		43	1093,26
1 ano	932	636,8	913,3	1005			931,75
2 anos	1006,5	667,1	870,2	839			923,65
3-4 anos	936,5	646,6	963,4	747,6			886,49
5-10 anos	848,8	660,1	946	749,8			850,49

Fonte: CD AIH-2006

O custo hospitalar médio (Valor Médio) considera o tempo médio de permanência hospitalar e inclui custos de internação, custos de internação em UTI e custos dos acompanhantes por dia de internação.

Tabela 19 Permanência hospitalar média por doença meningocócica no SUS, por CID e faixa etária

	CID						
Faixa etária	A390	A391	A392	A394	A398	A399	Média ponderada*
<1 ano	11,1	9	8,8	10,2		1	10,3
1 ano	7,4	7,5	9,2	8,1			8
2 anos	8,5	9,4	6,9	6,8			7,8
3-4 anos	9,5	8,2	8,5	7,4			8,7
5-10 anos	8,2	6,9	8,1	8			8

Fonte: CD AIH-2006

Tratamento de casos agudos – Tratamento ambulatorial

Consultas médicas

Esse estudo assumiu que todos os casos de doença meningocócica foram hospitalizados e passaram por uma consulta em pronto-socorro (PS) antes da internação e uma consulta ambulatorial de retorno após a alta hospitalar. Foi utilizado o valor da consulta de R\$ 7,55 em 2006 (SIA/DATASUS) para custo da consulta médica no sistema público. Como não foi encontrado valor para consulta de PS, foi utilizado o mesmo valor da consulta ambulatorial, o que leva a provável subestimativa do custo da consulta de PS.

Medicação – Quimioprofilaxia de contactantes

Os custos dos medicamentos foram estimados a partir de princípios ativos e dosagens recomendadas para crianças e adultos com base no Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde. Para cada princípio ativo, foi utilizado o menor preço vigente. O Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde não disponibiliza séries históricas. Foram consideradas as modalidades de compra de pregão e concorrência pública nacional das secretarias estaduais de saúde ou consórcio de municípios, complementadas por consultas pessoais, na secretaria de saúde do Estado de São Paulo.

Foi determinado que para cada doente tratado seriam feitas as quimioprofilaxias para 10 contactantes baseado em número extraído do banco de dados do SINAN do Estado de São Paulo (Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo). Esse pressuposto foi anteriormente assumido em outros estudos de avaliação econômica (De Wals, 2002; De Wals, 2004)

Foi assumido que todos os comunicantes dos casos de doença meningocócica receberam o medicamento rifampicina em cápsula. Sendo assim, para o cálculo a ser atribuído a cada doente, foi utilizado um custo unitário por cápsula de R\$0,19 (Fonte: Informação pessoal: Marilene Vinhas, Coordenadoria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos de Saúde-Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo), 4 doses (2 cápsulas/dose) por contactante, 10 contactantes por doente, forneceu um valor de R\$15,20 ($0,19 * 4 * 2 * 10$).

Custos de tratamento de sequelas

Foram incluídas nas estimativas epidemiológicas de sequelas os casos de necrose de pele, amputações, sequelas neurológicas e surdez. O custo de tratamento da sequela neurológica foi baseado em uma estimativa de tratamento de crianças portadoras de encefalopatia fornecida pela AACD. (Tabela 20)

O custo direto com tratamento dos casos de surdez não foi incluído porque não foram encontrados dados que permitam estimar com razoável confiabilidade os custos do diagnóstico e tratamento da surdez na população brasileira em geral, nem tampouco para a infantil, e muito menos para aquelas crianças que apresentam surdez como sequela de meningite meningocócica, identificada na fase aguda ou tardiamente.

A surdez neuro sensorial infantil decorre de vários fatores, entre as quais a meningite (9% dos casos de surdez infantil) (Oliveira,2002). A não inclusão desses valores deve representar uma subestimação dos gastos, mas o acesso da população a recursos terapêuticos como atendimento por fonoaudiólogos, aparelhos de surdez e, no limite, implante coclear, ainda é bastante restrito no Brasil.

Tabela 20 Custo anual do tratamento de encefalopatia por paciente (CID G80.0), Brasil, em reais de 2006

<i>Itens</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Custo semanal</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Custo mensal</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Custo anual</i>
Goteiras	(1 par)					331,44
Consultas			1	105,98	12	1.271,76
Fisioterapia	1	33,75	4	135	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: AACD (informação pessoal)

A Tabela 21 resume os custos de tratamentos das complicações e sequelas assumidos para o setor público e privado no Brasil.

Tabela 21 Custo do tratamento de complicações e sequelas nos sistemas público e privado, Brasil, em reais de 2006

<i>Código</i>	<i>Procedimento – Sequela</i>	<i>Sistema público</i>	<i>Sistema privado</i>
39003108	Amputação do dedo (cada)	277,761	439,332
48020117	Debridamento de úlcera ou de tecidos desvitalizados	406,042	406,042
	Incapacidade neurológica	8052,963	8052,963

Fonte: ¹ Sistema de informação ambulatorial SIA/SUS

² TUNEP

³ AACD

Custos de transporte

Os custos de transporte foram incluídos no custo do tratamento hospitalar somente quando a análise foi feita na perspectiva da sociedade.

Nesse item foram incluídos os custos de transporte do doente e acompanhante. Para o acompanhante foram incluídas idas e voltas para: consulta inicial de PS, dias em que a criança permaneceu internada e consulta ambulatorial de retorno. Segundo as normas do sistema de transporte nacional, crianças até 7 anos de idade acompanhadas

de adultos não pagam tarifas (Associação Nacional das Empresas de Transportes Urbanos – NTU). Então, somente crianças de 8 a 10 anos de idade foram consideradas como usuários pagantes de transporte urbano. Os custos com transporte foram estimados com base no valor da tarifa média de transporte público para capitais brasileiras da NTU (R\$1,89, valores de 2006).

A Tabela 22 apresenta os custos de transporte segundo faixa etária.

Tabela 22 Custos de transporte segundo faixa etária do caso índice, Brasil, em reais de 2006.

Percursos / Faixa etária	<1 ^a	1a	2a	3-4a	5-7a	8-10a
Doente ao PS	-	-	-	-	-	1,89
Cuidador ao PS (2 passagens)	3,78	3,78	3,78	3,78	3,78	3,78
Permanência Média de internação (dias)	10,3	8	7,8	8,7	8	8
Cuidador ao Hospital	19,47	15,12	14,74	16,44	15,12	15,12
(2 passagens por dia de internação)						
Doente retorno para casa						1,89
Doente à consulta de acompanhamento						3,78
(2 passagens)						
Cuidador à consulta de acompanhamento	3,78	3,78	3,78	3,78	3,78	3,78
(2 passagens)						
Custo total de transporte	27,03	22,68	22,3	24	22,68	30,24

Fonte: NTU, 2006

1.7.2 CUSTOS DIRETOS NO SETOR PRIVADO

Tratamento de casos agudos – Tratamento hospitalar

As informações de preços para o setor privado foram retiradas da tabela da TUNEP, bem como os valores relacionados às diárias de acompanhantes.

Para o setor privado não há diferenciação para os custos relacionados à doença meningocócica por CID e faixa etária como foram apresentados os dados fornecidos pela AIH no setor público.

O valor médio de internação no sistema privado, para o procedimento “Infecções Meningocócicas”, utilizado foi de R\$1.437,09 (TUNEP, 2006).

Tratamento de casos agudos - Tratamento ambulatorial

Consultas médicas

Foram assumidos o mesmo tipo¹⁷ e número de consultas adotados no setor público (uma consulta de Pronto-Socorro antes da internação e uma consulta de retorno ambulatorial após a alta) e adotado o valor unitário de consulta geral de R\$8,75 (TUNEP) de 2006.

Considerações sobre custos diretos no cuidado da doença

Na análise dos custos diretos no cuidado da doença, foram considerados tanto o setor público de saúde (SUS), como também o setor privado, que participa de forma significativa na atenção, principalmente nas regiões mais desenvolvidas.

Aplicou-se a participação de 23% (PNAD 2003) do setor privado nas internações no cálculo de custo hospitalar. Os custos de transporte para o setor privado foram os mesmos adotados para o setor público, anteriormente descritos.

1.7.3 CUSTOS INDIRETOS

São os custos decorrentes de perda de produtividade, expressos monetariamente pelos dias de trabalho perdidos pelo paciente e cuidador.

Os custos indiretos foram incluídos quando a análise foi feita da perspectiva da sociedade. Nesse estudo eles representam o tempo de trabalho perdido pelas mães dos pacientes com doença meningocócica com recuperação total ou morte ou com sequela neurológica. A avaliação acompanhou crianças de 0 a 10 anos de idade, então incluiu os custos da produtividade perdida pelas mães para cuidar dessas crianças do momento que adquiriram a doença/sequela até os 10 anos de idade (horizonte temporal da análise), não foram incluídos os custos de perda de produtividade do doente com sequela na vida adulta.

Para o cálculo dos custos indiretos foi adotado o Método de Capital Humano. Os dados usados para o Brasil foram extraídos dos microdados da PNAD 2003.

¹⁷ Procedimento 95004017, PEDIATRA PRIMEIRA CONSULTA

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 faixa-etária. (Tabela 23)

Tabela 23 Renda mensal de todos os trabalhos, Brasil, em reais de 2006

<i>Faixa etária</i>	<i>Homens</i>	<i>Mulheres</i>	<i>Total</i>
15-44 ^a	750,11	526,02	655,98
45-64 ^a	1184,32	595,08	935,78
+65 ^a	730,47	231,75	558,15

Fonte: PNAD 2003. Tabulação própria. Deflator: INPC, média harmônica de setembro e outubro de 2003 corrigida para dezembro de 2006.

A renda mensal usada foi a das mães, no caso, a das mulheres entre 15 e 44 anos e sua respectiva participação no mercado de trabalho. A renda mensal foi convertida em renda diária, dividindo-se a renda mensal por 22 (dias úteis). O deflacionamento da renda foi feito pelo INPC do IBGE. O valor estimado para renda diária, para a população de mulheres entre 15 e 44 anos foi de R\$23,91.

Para o tratamento hospitalar, o número de dias perdidos pelo cuidador foi calculado somando a permanência média da internação no SUS, 1 dia para a consulta de pronto-socorro e 1 dia para consulta de retorno ambulatorial. Os respectivos dias de absenteísmo para cada faixa etária foram multiplicados pela renda diária de R\$23,91. O custo indireto por caso de doença meningocócica está apresentado na Tabela 24.

Tabela 24 Custo indireto do caso de doença meningocócica em tratamento hospitalar, conforme faixa etária do caso índice. Brasil, em reais de 2006

	Faixas etárias				
	<1 a	1^a	2^a	3-4^a	5-10^a
Permanência hospitalar (dias)	10,3	8	7,8	8,7	8
Custo	246,3	191,3	186,5	208	191,3
Consultas (2)	47,82	47,82	47,82	47,82	47,82
CUSTO TOTAL	294,1	239,1	234,3	255,8	239,1

Fonte: Elaboração própria.

Perda de produtividade para tratamento de sequelas neurológicas

Crianças com sequelas, que se tornam incapacitadas requerem cuidados constantes de profissionais de saúde e/ou de cuidadores. Nesse estudo assumiu-se que as crianças com sequela neurológica foram cuidadas por um familiar. A análise econômica levou em consideração o custo de oportunidade profissional do cuidador¹⁸. Foi então computada a perda de produtividade do familiar nos anos dedicados ao cuidado (do momento da doença / estabelecimento da sequela, até os 10 anos de idade da criança).

A renda adotada foi obtida na PNAD (2006), utilizando o conceito de Renda Real Média de todos os trabalhos, o valor mensal de R\$ 925,72¹⁹ foi multiplicado por 12 e se obteve a renda anual de R\$ 11.101,44.

Após análise dos custos envolvidos, pode-se verificar que mesmo na perspectiva da sociedade, algumas variáveis deixaram de ser incluídas, em algumas ocasiões pela ausência de dados mais concretos e em outras situações por não haver uma metodologia especificada para a inserção de alguns custos. A grande maioria dos artigos relacionados a discussão sobre custos em saúde e programas de vacinação não possuem dados sobre sequelas por exemplo.

Entre outros custos que serão discutidos, nos Resultados e discussões desta tese encontram-se os relacionados com os gastos que as famílias e a sociedade acabam por absorver devido ao tratamento de problemas e agravantes de sequelas, os custos por perda de produtividade futura, custos com a aquisição de aparelhos de surdez e cadeira de rodas.

O Quadro 11 apresenta o resumo de todas as estimativas de custos.

¹⁸ Este estudo levou em consideração o fato de a utilização da teoria do capital humano com o valor da renda mensal de um familiar de forma generalizada para todo o Brasil, pode ter subestimado o valor do custo indireto. Embora algumas dessas crianças sejam cuidadas por profissional de saúde optou-se por assumir que todas as crianças são cuidadas por algum familiar, porque o custo do profissional de saúde é maior que o rendimento de muitos familiares, além disso, muitos não trabalhavam no momento do acontecimento da sequela.

¹⁹ O valor de renda utilizado foi retirado diretamente da PNAD de 2006, dados sem necessidade de serem deflacionados e diz respeito ao rendimento médio de todos os trabalhos, assumindo que qualquer familiar poderia ser cuidador da criança com seqüelas, não necessariamente a mãe.

Quadro 11 Resumo das estimativas de custo em reais de 2006

Custos		Sistema público	Sistema privado
	Faixa etária	Valor	Valor
<i>Diretos</i>			
Internação	<1ano	1.093,26	1.437,09
	1 ano	931,75	1.437,09
	2 anos	923,65	1.437,09
	3-4 anos	886,49	1.437,09
	5-10 anos	850,49	1.437,09
Consultas	Todas as faixas etárias	7,55	8,75
Quimioprofilaxia comunicantes	Todas as faixas etárias	1,52	1,52
Tratamento de necrose de pele	Todas as faixas etárias	406,04	406,04
Amputações	Todas as faixas etárias	277,76	493,33
Tratamento de incapacidade neurológica ¹	Todas as faixas etárias	8.052,96	8.052,96
Transporte (paciente e cuidador)	<1ano	22,03	22,03
	1 ano	22,68	22,68
	2 anos	22,3	22,3
	3-4 anos	24	24
	5-7 anos	22,68	22,68
	8-10 anos	30,24	30,24
<i>Indiretos</i>			
Perda de produtividade das mães no período de tratamento hospitalar ¹	<1ano	294,09	294,09
	1 ano	239,1	239,1
	2 anos	234,32	234,32
	3-4 anos	255,84	255,84
	5-10 anos	239,1	239,1
Perda de produtividade do cuidador para tratamento de sequela neurológica ²	Todas as faixas etárias	11.101,44	11.101,44

Fonte: Elaboração Própria

¹ Valores mensais.² Valores anuais.

1.7.4 CUSTOS DO PROGRAMA DE VACINAÇÃO NO BRASIL

Estratégia atual - vacinação de crianças de maior risco

A partir do número de doses da vacina antimeningocócica C Conjugada administradas em 2006 (Tabela 25), foram estimados os custos correntes da estratégia

atual de vacinação de crianças de maior risco. Na estratégia atual de vacinação, também são utilizadas vacinas no controle de surtos: vacina antimeningocócica polissacarídica A+C, para maiores de 2 anos, e conjugada C, nos menores de 2 anos. Foi optado por não incluir o custo com a vacina antimeningocócica polissacarídica A+C já que: 1) o custo dessas vacinas não é significativo, no contexto atual (número de doses utilizadas em 2006 para crianças de até 8 anos de idade: 13.476; custo por dose 0,97 – custo total R\$ 14.041,72). 2) pela imprevisibilidade do comportamento da doença, não é possível determinar o número de surtos, de pessoas afetadas nos surtos e quantas vacinas seriam utilizadas, mas é esperado que com a implantação da vacinação universal de crianças, ocorra expressiva diminuição nos surtos por meningococo C.

Tabela 25 Doses de vacina antimeningocócica C conjugada aplicadas com a estratégia atual de vacinação contra doença meningocócica, Brasil, 2006

População	Doses
<1 ano	75.889
1 a 4 anos	41.438
5-8 anos	12.651
Total	129.978

Os bancos de dados disponíveis não diferenciam doses de vacina conjugada C aplicadas em controle de surtos de doses aplicadas nos CRIEs e no setor privado.

O preço da vacina antimeningocócica C conjugada fornecido pelo PNI para 2006 foi R\$ 32,43 ou US\$ 15,46 (Coordenação de Imunobiológicos / CGPNI). O número total de doses (129.978) foi multiplicado pela soma do valor unitário da dose pago pelo Ministério da Saúde (R\$32,43), US\$1 de taxa de administração (R\$2,098)²⁰ e 5% de taxa de desperdício (R\$1,62), segundo a fórmula de cálculo abaixo:

$$129.978 * 36,148 = R\$ 4.698.445$$

²⁰ Taxa de câmbio praticada no momento da compra em 2006 foi de US\$1=R\$2,098.

A taxa de administração de US\$1 já foi utilizada em estudos anteriores e apoia-se em dados da literatura (Podewils, 2005).

Programa de vacinação universal

As estimativas de custos do programa de vacinação universal basearam-se na coorte de nascidos vivos de 2006 (3.194.038) (IDB 2007 Brasil). Assumiu-se que a vacinação é realizada exclusivamente pelos serviços públicos de saúde.

Custos de administração incrementais foram assumidos como baixos, uma vez que a vacina antimeningocócica pode ser administrada simultaneamente às vacinas recomendadas para a idade não requerendo visita adicional ao serviço de saúde.

No cenário base foi considerado esquema vacinal de 3 doses e para cada dose administrada, foi computado US\$1 de taxa de administração (R\$2,098) e 5% de taxa de desperdício (R\$1,62). O valor total unitário por dose de vacina para 2006 foi de R\$36,15.

1.7.5 RESUMO DAS ESTIMATIVAS EPIDEMIOLÓGICAS E DE CUSTO

O Quadro 1 apresenta o resumo das estimativas epidemiológicas e de custos associados à doença meningocócica utilizados na alimentação do modelo. Os parâmetros a serem utilizados na análise de sensibilidade foram definidos, para as estimativas epidemiológicas, por valores máximos e mínimos encontrados em diferentes contextos e, para as estimativas de custos, pela literatura, de caráter muito mais arbitrário, pela dificuldade de projetar variações em custos desses itens de custeio.

Quadro 12 Estimativas epidemiológicas e custos da doença meningocócica utilizados para alimentação do modelo, em reais de 2006.

utilizados para alimentação do modelo, em reais de 2006.					
Dados	Caso-base		A.Sensibilidade		Fonte
Vacina ¹					
Cobertura vacinal	0,94		0,85		Luna, 2009
Efetividade da vacina (1°-2° ano)	0,95		0,80 - 0,95		Trotter, 2004 e 2009
Perda de imunidade (no 3° ano)	0,1		0,10 - 0,20		Trotter, 2004 e 2009
Epidemiológicos					
Incidência DM (todos os sorogrupos)					
< 1 ano	0,0002282		0,0001512 – 0,000553		Pressuposto dos autores, com base no SINAN
1-4 anos	0,0000927		0,00006388 –		
5-9 anos	0,0000511		0,0000323 -		SIREVA, 2006
Proporção de casos causados pelo sorogrupo C	0,533		0,533 – 0,80		
Letalidade (< 1 ano)	0,1933		0,10 – 0,30		Pressuposto dos autores, com base SINAN
1-4 anos)	0,1857		0,10 – 0,30		
(5-9 anos)	0,1389		0,05 – 0,20		
Necrose de pele (1-9 anos)	0,08				Stella-Silva, 2007
Amputação (1-9 anos)	0,03				Stella-Silva, 2007
Sequela neurológica (1-9 anos)	0,05				Pressuposto dos autores, com base literatura
Surdez (1-9 anos)	0,05				
	Perspectiva do Sistema de Saúde	Perspectiva da Sociedade			
Custos ²					
Dose de vacina ³	32,43	32,43	-1	CGPNI	
Tratamento hospitalar ⁴				Cd AIH (SAI/SUS)	
<1 ano	1.203,19	1.519,31	-1,5		
1 ano	1.078,83	1.340,61	-1,5		
2 anos	1.072,59	1.329,21	-1,5		
3-4 anos	1.043,98	1.323,82	-1,5		
5-9 anos	1.016,26	1.278,04	-1,5		
Tratamento de sequelas					
Debridamento de pele (1-9 anos)	406,04	406,04		Tabela SUSxTunep	
Amputação (1-9 anos)	327,34	327,34		Tabela SUSxTunep	
Sequela neurológica (1-9 anos)	8.052,96	19.154,40 ⁵	-1	Consulta AACD	
Surdez (1-9 anos)	0	0			
Taxa de desconto	0	0	+5%, +10%	Podewills,2006	

Fonte: Elaboração Própria

Notas: ¹ Possíveis eventos adversos associados à vacinação não foram considerados no modelo

² A variação no custo da dose de vacina implicará a variação do custo de todo o esquema vacinal, porque a taxa de desperdício é calculada como um percentual (5%) do valor da dose.

³ Tratamento hospitalar na perspectiva do sistema de saúde inclui: internação, consultas de Pronto-Socorro e ambulatorial e quimioprofilaxia de contactantes. Na perspectiva da sociedade inclui também transporte (caso e familiar) e perda de produtividade dos pais.

⁴ Na perspectiva da sociedade, o tratamento anual de sequela neurológica inclui: tratamento da sequela (R\$8.052,96) e a perda de produtividade dos pais (R\$11.101,44), o caso base apresentou o valor de R\$19.154,40. O valor baixo foi de R\$9.577,20 (-50%) e o valor alto foi de R\$28.731,60 (+50%). Na perspectiva do sistema de saúde, o tratamento anual de sequela neurológica inclui somente o tratamento da sequela. O caso base apresentou o valor de R\$8.052,96, o valor baixo foi de R\$4.026,48 (-50%) e o valor alto foi de R\$12.079,44 (+50%).

1.8 RESULTADOS DO ESTUDO FEITO AO PNI

1.8.1 ANÁLISE DO CASO BASE UTILIZANDO A VACINA ANTIMENINGOCÓCICA C CONJUGADA

O seguimento de uma coorte de nascidos vivos, por um período de 10 anos, observou que na ausência do programa de vacinação ocorreriam 2.728 casos de doença meningocócica (DM), por todos os sorogrupos, 474 mortes, com a perda de 32.778 anos de vida. Após o início do programa de vacinação ocorreriam 1.510 casos de DM (redução de 44,6%), 264 mortes (redução de 44,3%), salvando 14.473 anos de vida (redução de 44,2%).

O Quadro 13 fornece uma análise detalhada do número total de casos, mortes, anos de vida perdidos e do custo total (custo de tratamento da doença e do programa de vacinação) que ocorreriam com o programa de vacinação universal e com a continuidade da estratégia atual de vacinação de crianças com maior risco de doença, para o período acumulado de 10 anos, nas duas perspectivas adotadas (sociedade e sistema de saúde).

Os custos são apresentados em reais de 2006 e foi adotado o preço da dose de vacina de R\$32,43. Com a adição do valor médio por dose da taxa de desperdício do programa (5%) e da taxa de administração de 1 dólar (R\$2,098 por dose) aos gastos do programa o preço médio do esquema vacinal com 3 doses foi de R\$108,45 / criança, em 2006. Foi assumido que todas as crianças que iniciam a vacinação receberiam o esquema completo com 3 doses, resultando em um custo do programa nacional de vacinação universal, acumulado para todo o período, de R\$325.605.312. Com a implantação do programa de vacinação, os custos diretos médicos (internações, consultas médicas, medicação e exames diagnósticos) seriam reduzidos em 43,6% (de R\$9.178.191 para R\$5.174.489), e o custo total da sociedade (internações, consultas médicas, medicação, exames diagnósticos, custos familiares com transporte e custos indiretos de perda de produtividade do cuidador) se reduziria em 43,5% (de R\$18.386.760 para R\$10.387.812).

Quadro 13 Estimativas de impacto da imunização com a vacina antimeningocócica C conjugada na epidemiologia e custos da doença meningocócica, em uma coorte de nascidos vivos por período de acumulado de 10 anos, segundo perspectiva da análise e estratégia de vacinação, em reais de 2006

	Sociedade		Sistema de Saúde	
Variável	Estratégia atual ¹	Vacinação universal	Estratégia atual ¹	Vacinação Universal
Impacto da doença				
Nº total de casos (todos os sorogrupos)	2.728	1.510	2.728	1.510
Nº de casos evitados		1.218		1.218
Redução no número de casos, %		45		45
Nº total de mortes	474	264	474	264
Nº de mortes evitadas		210		210
Redução no número de mortes, %		44		44
Nº total de anos de vida perdidos	32.778	18.305	32.778	18.305
Nº de anos de vida ganhos		14.473		14.473
Redução no número de anos de vida perdidos, %		44		44
Custo ²				
Custo total de tratamento da doença ³	18.386.760	10.387.812	9.178.191	5.174.489
Custo do tratamento evitado		7.998.948		4.003.702
Redução nos custos da doença, %		44		44
Custo da intervenção ⁴	4.698.445	325.605.312	4.698.445	325.605.312
Custo incremental da vacinação universal		320.906.867		320.906.867

Fonte: Elaboração Própria

Notas: ¹ Estratégia atual: vacinação de crianças com maior risco de doença meningocócica, de acordo com Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (PNI/MS, 2006)

² É o somatório dos custos de tratamento hospitalar, consultas médicas, exames diagnósticos e medicação, na perspectiva do sistema de saúde. Na perspectiva da sociedade é o somatório dos custos de tratamento hospitalar, consultas médicas, exames diagnósticos, medicação, custos familiares com transporte e custos indiretos (referentes a perda de produtividade do cuidador).

³ Custo da intervenção, no caso da estratégia de vacinação universal, inclui o custo da compra de 3 doses da vacina, custo de administração (R\$ 2,098 por dose) e desperdício de 5% da vacina, assumindo cobertura vacinal de 94%, e assumindo que todas as crianças que iniciam o esquema vacinal recebem as 3 doses recomendadas.

Para calcular a razão de custo-efetividade incremental (RCEI), foi utilizada a seguinte fórmula:

$$RCEI = \frac{\text{Custos com Vacinação Universal} - \text{Custos com Estratégia Atual}}{\text{Desfechos com Vacinação Universal} - \text{Desfechos com Estratégia Atual}}$$

As razões incrementais de custo por caso evitado, na perspectiva da sociedade e do sistema de saúde, estão apresentadas, respectivamente, nas Tabelas 26 e 27.

Tabela 26 Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por caso evitado do ponto de vista da sociedade, em reais de 2006

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total (casos)	Custo incremental	Efetividade incremental (casos evitados)	Custo-efetividade (Custo incremental/ caso evitado)
Estratégia atual	R\$ 23.085.205	2.278			
Vacinação universal	R\$ 335.993.124	1.510	R\$ 312.907.919,00	1.218	R\$ 256.903

Fonte: Elaboração Própria

Tabela 27 Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por caso evitado do ponto de vista do sistema de saúde, em reais de 2006

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total	Custo incremental	Efetividade incremental	Custo-efetividade (Custo incremental/ caso evitado)
Estratégia atual	R\$ 13.878.636	2.278			
Vacinação universal	R\$ 330.779.801	1.510	R\$ 316.901.165,00	1.218	R\$ 260.182

Fonte: Elaboração Própria

O cálculo da medida de desfecho, custo por morte evitada, foi realizado da mesma forma que no caso anterior.

Nas Tabelas 28 e 29 estão apresentadas as razões incrementais de custo por morte evitada, na perspectiva da sociedade e do sistema de saúde, respectivamente.

Tabela 28 Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por morte evitada do ponto de vista da sociedade, em reais de 2006

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total (mortes)	Custo incremental	Efetividade incremental mortes evitadas	Custo-efetividade (Custo incremental/ morte evitada)
Estratégia atual	R\$ 23.085.205	474			
Vacinação universal	R\$ 335.993.124	264	R\$ 312.907.919,00	210	R\$ 1.490.038

Fonte: Elaboração Própria

Tabela 29 Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por morte evitada do ponto de vista do sistema de saúde, em reais de 2006

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total	Custo incremental	Efetividade incremental	(Custo incremental/ morte evitada)
Estratégia atual	R\$ 13.878.636	474			
Vacinação universal	R\$ 330.779.801	264	R\$ 316.901.165,00	210	R\$ 1.509.053

Fonte: Elaboração Própria

De forma semelhante aos desfechos casos evitados e mortes evitadas, foi conduzido o cálculo da razão incremental para a medida de desfecho anos de vidas salvos. As razões incrementais de custo por ano de vida salvo, na perspectiva da sociedade e do sistema de saúde, estão respectivamente, nas Tabelas 30 e 31.

Tabela 30 Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por ano de vida salvo do ponto de vista da sociedade, em reais de 2006

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total	Custo incremental	Efetividade incremental (anos)	(Custo incremental/ ano de vida salvo)
Estratégia atual	R\$ 23.085.205	32.778			
Vacinação universal	R\$ 335.993.124	18.305	R\$ 312.907.919,00	14.473	R\$ 21.620

Fonte: Elaboração Própria

Tabela 31 Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por ano de vida salvo do ponto de vista do sistema de saúde, em reais de 2006

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total	Custo incremental	Efetividade incremental (anos)	(Custo incremental/ ano de vida salvo)
Estratégia atual	R\$ 13.878.636	32.778			
Vacinação universal	R\$ 330.779.801	18.305	R\$ 316.901.165,00	14.473	R\$ 21.896

Fonte: Elaboração Própria

O resumo dos resultados da análise do caso base, sem desconto e com desconto de 5% de custos e benefícios, em cada uma das perspectivas, está apresentado no Quadro 14.

Quadro 14 Resultados da análise de custo-efetividade do caso base para as razões de custo-efetividade incrementais nas duas perspectivas, em reais de 2006

<i>Razões de Custo-efetividade Incrementais</i>	<i>Perspectivas</i>	
	Sociedade	Sistema de Saúde
<i>Caso base Sem desconto</i>		
Custo/caso evitado	R\$ 256.903	R\$ 260.182
Custo/morte evitada	R\$ 1.490.038	R\$ 1.509.053
Custo/ano de vida salvo	R\$ 21.620	R\$ 21.896
<i>Com desconto de 5% de custos e benefícios</i>		
Custo/caso evitado	R\$ 301.100	R\$ 304.551
Custo/morte evitada	R\$ 1.723.880	R\$ 1.743.639
Custo/ano de vida salvo	R\$ 24.804	R\$ 25.088

Fonte: Elaboração Própria

Pelo critério da OMS, uma intervenção pode ser considerada custo-efetiva, quando a RCEI por DALY evitado é até 3 vezes o valor do PIB per capita, quando a RCEI por DALY evitado é de 1 vez o valor do PIB per capita, a intervenção é considerada muito custo efetiva; e quando a RCEI é maior que 3 vezes o PIB, a intervenção não é custo efetiva (WHO, 2002).

Considerando o PIB per capita do Brasil, em 2006, de R\$ 12.688 (ou US\$ 6,047) (Banco Central do Brasil) uma intervenção que custasse até R\$ 38.064 ($3 * R\$12.688$) seria considerada custo-efetiva. Utilizando o custo por ano de vida salvo (R\$24.804 - R\$25.088) como a RCEI de comparação, a vacinação universal com a antimeningocócica C conjugada, ao preço atual de R\$ 32,43 por dose da vacina, pode ser considerada uma intervenção custo-efetiva.

1.8.2 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Dos 9 parâmetros variados as razões de custo-efetividade incrementais foram mais sensíveis à variação na letalidade seguida da incidência de doença e custo da dose de vacina. Quando as taxas de letalidade foram variadas para os valores mais baixos possíveis, em todas as faixas simultaneamente, o custo por ano de vida salvo aumentou em torno de 103%. A Tabela 32 apresenta o intervalo para os valores do custo por ano de vida salvo com as taxas de letalidade reduzidas e elevadas.

Variações nas taxas de incidência da doença meningocócica para os valores mais baixos observados nos últimos 10 anos, provocaram um aumento aproximado de 50% na RCEI. Quando foram adotados os valores mais altos observados no mesmo período, houve a diminuição na RCEI de aproximadamente 56%.

A RCEI apresentou um impacto diretamente proporcional à variação no valor da dose de vacina. A redução de 50% no valor da dose de vacina resultou numa redução de 48% na RCEI. O aumento de 50% no valor da dose de vacina resultou num aumento de 48% na RCEI.

A RCEI apresentou sensibilidade às variações nas taxas de desconto de custos e benefícios. O uso da taxa de 5% provocou uma variação de 15%, enquanto que a taxa de 10% provocou uma variação de 29%. (Tabela 32) Mudanças nos valores do tratamento hospitalar, bem como no tratamento das sequelas neurológicas, não apresentaram nenhum impacto na RCEI.

Tabela 32 Resultados das análises de sensibilidade na razão de custo por ano de vida salvo nas perspectivas da Sociedade e do Sistema de Saúde

<i>Análises de sensibilidade</i>	<i>Custo por ano de vida salvo¹ (variação %)</i>	
	<i>Sociedade</i>	<i>Sistema de Saúde</i>
<u>Univariadas</u>		
<i>Cobertura vacinal</i>		
Baixo	21.586 (-0,2)	21.862 (-0,2)
Caso base	21.620	21.896
<i>Incidência²</i>		
Baixo	32.594 (+50,8)	32.871 (+50,1)
Caso base	21.620	21.896
Alto	9.461 (-56,2)	9.745 (-55,5)
<i>Letalidade²</i>		
Baixo	44.024 (+103,6)	44.643 (+103,9)
Caso base	21.620	21.896
Alto	13.920 (-35,6)	14.077 (-35,7)
<i>Tratamento hospitalar</i>		
Baixíssimo (-75%)	21.706 (+0,4)	21.964 (+0,3)
Muito baixo (-50%)	21.677 (+0,3)	21.941 (+0,2)
Baixo (-25%)	21.649 (+0,1)	21.919 (+0,1)
Caso base	21.620	21.896
Alto (+25%)	21.592 (-0,1)	21.873 (-0,1)
Muito alto (+50%)	21.563 (-0,3)	21.851 (-0,2)
Altíssimo (+75%)	21.535 (-0,4)	21.828 (-0,3)
<i>Sequela neurológica</i>		
Baixo(- 50%)	21.838 (+1,0)	21.988 (+0,4)
Caso base	21.620	21.896
Alto (+ 50%)	21.402 (-1,0)	21.804 (-0,4)
<i>Custo da dose de vacina</i>		
Muito baixo (-50%)	11.178 (+48,3)	11.454 (+47,7)
Baixo (-25%)	16.399 (+24,1)	16.675 (+23,8)
Caso base (R\$32,43)	21.620	21.896
Alto (+25%)	26.841 (-24,1)	27.117 (-23,8)
Muito alto (+50%)	32.062 (-48,3)	32.338 (-47,7)
<i>Taxa de desconto³</i>		
Caso base 0%	21.620	21.896
Alto 5%	24.804 (+14,7)	25.088 (+14,6)
Muito alto 10%	27.849 (+28,8)	28.140 (+28,5)
<u>Bivariadas</u>		
<i>Proteção vacinal 1-2º ano⁴</i>		
Baixo	25.779 (+19,2)	26.055 (+19,0)
Caso base	21.620	21.896
Alto	14.221 (-34,2)	14.497 (-33,8)
<i>Proteção vacinal 3º ano⁴</i>		
Baixo	23.506 (+8,7)	23.810 (+8,7)
Caso base	21.620	21.896
<u>Multivariadas</u>		
<i>Melhor cenário⁵</i>		
Caso base	21.620	21.896
<i>Pior cenário⁶</i>	109.990 (+408,7)	110.562 (+404,9)

Fonte: Elaboração Própria, ¹ Em reais de 2006.

² As taxas de todas as faixas etárias são variadas simultaneamente.

³ Desconto de custos e benefícios.

⁴ Proteção vacinal é o produto da multiplicação de dois fatores (efetividade da vacina e Proporção de doença causada pelo sorogrupo C).

⁵ Melhor cenário inclui o valor mais favorável para o parâmetro de proteção vacinal no 1º e 2º ano, os maiores valores de incidência e letalidade da doença meningocócica em todas as faixas etárias e o valor da dose de R\$16,22 (-50%).

⁶ Pior cenário inclui o valor menos favorável para o parâmetro de proteção vacinal no 1º e 2º ano, os menores valores de incidência e letalidade da doença meningocócica em todas as faixas etárias e o valor da dose de R\$48,64 (+50%).

Na análise de sensibilidade foi estimado o preço da dose da vacina na qual o programa de vacinação universal se tornaria muito custo-efetivo de acordo com o critério da OMS (até um PIB, R\$12.688, per capita por DALY evitado) (WHO, 2002), critério preenchido pela vacina contra rotavírus na análise de custo-efetividade para o Brasil (de Soarez, 2008) e adotado por outros autores para a avaliação da introdução de novas vacinas em programas de imunização na América Latina (Constenla, 2008; Goldie, 2007). Para que a vacina antimeningocócica C conjugada preencha esse critério, a dose de vacina deveria custar aproximadamente R\$16,22 em reais de 2006. Ou seja, deveria ocorrer uma redução de 50% no custo da dose de vacina. (Figura 8)

Figura 8 Custo por ano de vida salvo segundo custo da dose de vacina

Fonte: Elaboração Própria

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Desenvolver estudo complementar de custo-efetividade para a vacina conjugada contra a doença meningocócica C, com inclusão de estimativas adicionais de custos adicionais, para análise da sua repercussão sobre as razões incrementais encontradas em estudo original.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Aprofundar os estudos que medem as proporções de sequelas e os custos indiretos, bem como a inserção de novos custos.
- Desenvolver estimativas de gastos familiares e custos médicos indiretos
- Discutir as consequências da inclusão das estimativas adicionais sobre os resultados do estudo de custo-efetividade e sua relação com a qualidade de vida do doente e seus familiares (impacto social das sequelas).

2.3 JUSTIFICATIVA

As avaliações econômicas podem contribuir nos processos de decisão sobre a incorporação de tecnologias e alocação de recursos em saúde. Os modelos de custo efetividade normalmente utilizados não levam em consideração ou não apresentam dados relacionados com gastos pela manutenção da doença, como por exemplo as sequelas, que podem ser entendidos como custos médicos indiretos.

Quando comparando os estudos existentes na literatura, a exclusão dos custos não diretamente relacionados tende a subavaliar as análises de custo-efetividade e seus resultados. No Âmbito socioeconômico pode-se verificar que gastos extras devem

representar impactos consideráveis nos orçamentos das famílias, que passam a ser absorvidos pelas mesmas ou pela sociedade, devendo compor as avaliações.

Não há metodologia explícita de contabilização de gastos familiares e observa-se que o entendimento e estruturação de análises utilizando gastos adicionais provenientes do tratamento de sequelas adquiridas por doença meningocócica e fatores indiretos envolvidos com as doenças constituem um tópico de pesquisa inexplorado, também notadamente que a precisão nos resultados otimizaria o uso dos gestores ou pessoas encarregadas pelo processo de tomada de decisão.

2.4 HIPÓTESES

A medição e valoração aprofundada de custos e atividades indiretamente envolvidas com sequelas da doença (consequências a longo prazo da doença sobre a qualidade de vida do doente e seus familiares), pode aprimorar os resultados do estudo de custo-efetividade e agregar elementos adicionais a serem considerados pelos gestores quando da análise dos potenciais impactos da introdução da vacina conjugada contra a doença meningocócica C no Programa Nacional de Imunizações/PNI

3. MATERIAL E MÉTODOS

Nesta tese serão reanalisadas as estimativas para a proporção de sequelas nos doentes, bem como os custos de tratamento das mesmas, e as formas de inclusão de custos indiretos e custos futuros no modelo vigente.

Em recente artigo, Ramakrishnan *et al*,(2009) , apresentou dados sobre sequelas de meningite meningocócica, chegando a observar uma taxa de 3 a 9% de crianças com perda auditiva, 3% com perda da visão, 2% com problemas motores, sendo que de maneira geral até 47% de crianças podem apresentar algum tipo de sequela.

Erickson,(2009), descreve a realização de alguns procedimentos e sequelas em pacientes jovens após o tratamento de meningites: amputação dos dedos, em uma ou duas mãos e pés, perda auditiva e perda de mobilidade e lesões na pele (*scaring*). O autor utilizou um instrumento de avaliação de qualidade de vida (EuroQol), para medir como os jovens atingidos pela doença, avaliavam a sua produtividade.

Edmond *et al*, (2010) , sugere que globalmente, as estimativas de gastos deveriam ser revisadas no que diz respeito aos estudos de meningites meningocócicas,dada a grande diferença econômica e de atendimento a saúde nos países ricos frente aos países em desenvolvimento.

Em artigo complementar, estudando a população do Senegal, Edmond *et al*, (2010), mostra que existem poucos artigos que discutem sequelas de meningites e que complementam sua análise com as repercussões sobre a qualidade de vida. Muitas crianças com sequelas podem apresentar problemas físicos, emocionais , sociais e de desenvoltura escolar, para tanto, a autora se baseou em relatório de avaliação de qualidade de vida (PedQI), para categorizar as consequências da doença sobre as crianças.

3.1 ETAPAS METODOLÓGICAS

As estimativas de custos específicas desta tese estão condicionadas pelo contexto da avaliação econômica em saúde, e do ponto de vista metodológico algumas etapas (Thiry *et al*, 2003; Beutels *et al*, 2003 e 2006; Graeve, 2004; Brisson *et al*, 2006) já foram cumpridas no projeto original sendo:

- definição da estratégia de vacinação e população alvo;
- estimação epidemiológica;
- escolha de modelo epidemiológico, em função do efeito da imunidade de rebanho;
- definição de horizonte temporal;
- estimação dos custos da intervenção e de tratamento;

E outras devem obedecer as seguintes etapas (Thiry *et al*, 2003; Beutels *et al*, 2003 e 2006; Graeve, 2004; Brisson *et al*, 2006):

- estimação de custos indiretos, que englobam a perda de trabalho por adoecimento e/ou perda de produtividade decorrente de sequela;
- estimação de medida de qualidade de vida enquanto forma de valorar perdas produtivas;
- Ampliação das estimativas de custos indiretos para o modelo;

Especificamente em relação aos custos, as seguintes etapas metodológicas serão seguidas:

- i. estimação de custos, com definição de técnicas e fontes de dados;
- ii. discussão das limitações de estimativa de itens de custo;
- iii. aplicação das estimativas de custos aos estudos de custo-efetividade, com a inserção de custos indiretos e futuros, relacionados especificamente com as sequelas;
- iv. aplicação de relatório de qualidade de vida (EQ-5D) visando criar um valor indireto e medidas de *utilities*.
- v. Inserção de valores relacionados aos gastos familiares com maior detalhamento;
- vi. análise de sensibilidade para custos com a inserção de novas estimativas.;

- vii. comparação da sensibilidade dos custos após a inclusão de novas estimativas;

As etapas i e ii serão apresentadas em Métodos, uma vez que estão relacionadas a estimação de custos de forma geral, e retomadas com as estimativas de custos para as análises de custo-efetividade. As etapas iii e iv serão abordadas nas seções de resultados, problematizando-se a estimação de custos.

A partir da análise de sensibilidade e da identificação dos itens de custo de maior impacto, serão discutidas as incertezas na estimação de custos, ponderando-se o quanto estas incertezas podem contaminar ou não a tomada de decisão. As etapas v e vii serão tratadas na seção de discussão dos resultados.

Esta tese foi aprovada pela CapPesq conforma Anexo A.

3.2 REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

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 conduzir em período curto 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 (Afonjá, 1992 in De Soarez, 2009).

“*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 obtidos 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 à Comissão de Ética em Pesquisa/CEP da Faculdade de Medicina da PUC de Sorocaba, administradora do Conjunto Hospitalar de Sorocaba e a coleta dos dados foram iniciadas após a aprovação do projeto.

3.3 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

População de estudo

A população de referência para o estudo foram as pessoas que tiveram meningite meningocócica ou meningococcemia, nos anos de 2006 e 2007 na Região de Saúde de Sorocaba, e que apresentaram sequelas, independente da idade.

Método de seleção dos casos a serem entrevistados

A pesquisa recebeu autorização da direção do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, através do Comitê de ética, para início dos trabalhos. Os dados foram obtidos no Núcleo de Vigilância Epidemiológica do Hospital Regional, com a identificação inicial das pessoas que foram notificadas no SINAN como portadoras de meningite meningocócica, e para as quais foi referido terem apresentado sequelas. Com base neste conjunto inicial de informações, excluído os casos não confirmados, obtiveram-se através das fichas de entrada das notificações, os números de prontuários dos pacientes com sequelas. Foram contabilizados para a pesquisa os casos de óbitos pela doença. Já no núcleo de informações do Conjunto Hospitalar²¹ foram coletadas informações pessoais (endereço, telefone) dos pacientes.

Após análise das informações, entrou-se em contato com as famílias dos pacientes e foram agendadas entrevistas com as famílias. Os entrevistados foram informados sobre a pesquisa e assinaram o termo de consentimento da mesma (ANEXO B). Foram aplicados os questionários de custos e de qualidade de vida (EQ-5D).(ANEXOS C e D).

²¹ O Conjunto Hospitalar de Sorocaba é composto pelo Hospital Regional, Hospital Municipal Santa Lucinda e Faculdade de Medicina da PUC-SP.

Após a conclusão de algumas entrevistas, verificou-se que os doentes eram atendidos por instituições de cuidados especiais e escolas especiais. Conforme será mais bem relatado na Casuística desta tese, foram buscadas informações também nestas instituições.

3.4 ESTRATÉGIAS COMPARADAS

A tese pretende comparar o modelo de avaliação, com e sem a inserção de custos relativos a sequelas, denominados como gastos familiares ou custos médicos indiretos, proporção de sequelas e gastos indiretos.

O modelo utilizado para o PNI leva em consideração, os custos diretos: Internação, Consultas, Quimioprofilaxia dos comunicantes , Tratamento de necrose de pele, Amputações, Tratamento de incapacidade neurológica, Transporte (paciente e cuidador); e indiretos: Perda de produtividade das mães no período de tratamento hospitalar, Perda de produtividade do cuidador para tratamento de sequela neurológica

3.5 PERSPECTIVA

Foi utilizada, da mesma forma que o projeto original, a perspectiva da sociedade na tentativa de englobar todos os custos envolvidos no tratamento da doença.

4. RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA

Foram coletados os dados de prontuários de pacientes que passaram pela vigilância epidemiológica do Hospital Regional de Sorocaba e que compuseram a base de dados do SINAN da região.

O Serviço de Vigilância Epidemiológica de Sorocaba, responsável pela alimentação do SINAN na Região de Saúde de Sorocaba atende todos os municípios que compõem a região metropolitana, formando um grupo de 24 cidades.

Foram localizadas das fichas de internação os casos de 2006 e 2007, com suspeita de Doença Meningocócica, Meningococemia e a conjunção das duas, totalizando 493 notificações, sendo 249 notificações ocorridos em 2006 e 244 notificações no ano de 2007.

Em 2006 foram confirmados 34 casos (13,6%) sendo 7 casos de MCC (20,6%), 15 casos de MM (44,1%) e 12 casos de MM+MCC (35,3%). Em 2007 foram confirmados 19 casos (7,8%) sendo 3 casos de MCC (15,8%), 14 casos de MM (73,7%) e 2 casos de MM+MCC (10,5%).

Dos 34 casos confirmados de 2006, 6 resultaram em morte, representando um total de 17,6% e em 2007, dos 19 casos confirmados 5 casos resultaram em morte, ou seja 26,3%. No que diz respeito às sequelas, em 2006 elas representaram 21% (6 casos para 28 pessoas) e em 2007, do total de 14 casos, 12 apresentaram sequelas, ou seja 85%.

Ao todo em 2006 e 2007 foram apresentados 18 casos de pessoas com sequelas sendo identificados os endereços e telefones para agendamento dos questionários de gastos em saúde um total de 12 pessoas. Estes dados são representativos, pois são a sintetização das ocorrências numa grande região atendida pela vigilância epidemiológica de Sorocaba. Os dados apresentados estão em moeda corrente de 2010

(em reais) e foram deflacionados pelo INPC para o ano de 2006 (para efeito de comparação) sendo utilizado o valor de 22,22% referente a inflação acumulada no período.

4.1.1 APLICAÇÃO DE QUESTIONÁRIO DE LEVANTAMENTO DE CUSTOS E EQ-5D

Com o propósito de entender o impacto financeiro e econômico que o surgimento das sequelas podem ocasionar, não somente ao acometido pela doença, assim como para com aqueles que o cercam (cuidadores, pais, irmãos), para verificar se houveram mudanças na rotina e no orçamento da família.

Nesse aspecto, o relatório de qualidade de vida aplicado, EQ-5D, tem como característica, o fato de questionar os pais e/ou cuidador do portador de sequelas e relacionar um valor de quanto isso é representativo.

O EuroQol (EQ-5D) é instrumento genérico, multidimensional, que avalia o estado de saúde. O EQ-5D enseja cinco domínios: mobilidade, cuidados próprios, atividade habitual, dor/desconforto e ansiedade/depressão. Para cada item, existe gradação de 1, 2 e 3 (sem problemas, algum problema e problema grave, respectivamente). Ele também inclui escala analógica visual (EAV) em que o paciente gradua seu estado geral de saúde de 0 (pior imaginável) a 100 (melhor imaginável).

Quando utilizado com uma população pouco representativa do ponto de vista estatístico, existe a sugestão de se tabular os dados com apenas duas variáveis como segue abaixo. O Quadro a seguir mostra segundo questionamento feito, a sensibilidade frente aos grupos de problemas.

As respostas às questões foram agrupadas em duas alternativas (tem e não tem problemas), permitindo uma melhor visualização. No que diz respeito aos grupos de atividades habituais, dor e depressão, 100% das pessoas responderam que têm problemas nessas dimensões. Em relação à mobilidade e cuidados pessoais, 42% dos entrevistados referiram não ter problemas. Todas as dimensões são consideradas no instrumento de igual importância, mas as dimensões mobilidade e cuidados pessoais guardam estreita relação com sequelas mais graves.

Quadro 15 Resultados do questionário EQ-5D em 12 casos entrevistados

ITEM ANALISADO	RESULTADOS	
Mobilidade	tem problemas	58%
	não tem problemas	42%
Cuidados Pessoais	tem problemas	58%
	não tem problemas	42%
Atividades Habituais	tem problemas	100%
	não tem problemas	0
Dor/Mal estar	tem problemas	100%
	não tem problemas	0
Ansiedade/Depressão	tem problemas	100%
	não tem problemas	0

Fonte: Elaboração própria, segundo informações do Anexo D.

Quando questionado, que nota seria dada a saúde como um todo (EQ-5D-VAS), os doentes com sequelas graves tiveram uma nota média de 47 e os doentes com sequelas leve-moderadas atribuíram nota de 70. O EQ-5D permite ainda estimar medidas de utilidades como forma de relacionar valores incrementais.

4.2 UTILIZAÇÃO DE QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO

Utilizou-se um instrumento de coleta de informações junto ao doente ou familiar visando entender e mensurar os gastos familiares com as pessoas que tiveram sequelas. O questionário foi dividido em: a) cadastro da criança, b) dados do cuidador, c) dados da família, d) aspectos relacionados a saúde, e) uso de medicamentos, f) aspectos sociais.

Cadastro da criança

No que diz respeito ao cadastro da criança, foram levantadas as informações referentes a idade, anos com sequela, sexo, tipos de sequelas e escolaridade. A faixa etária dos doentes variou entre 4 a 32 anos, sendo que 50% dos entrevistados eram menores de 12 anos, e 25% do sexo feminino.

Na análise dos resultados agrupamos os pacientes por gravidade de sequelas, e 6 pacientes foram classificados como tendo com sequelas graves e 6 pacientes com sequelas leve ou moderada. O fator essencial para a classificação da gravidade foi a escolaridade atingida, e o tipo de instituição frequentada, ou seja, considerou-se que

aquele que frequentava a escola especial estaria classificado como tendo um nível grave de sequela.

As principais sequelas encontradas foram; dor de cabeça (50%), um conjunto de dificuldades/deficiência na fala, audição e visão (66,6%), sequelas neurológicas (50%), problemas motores (ocasionados por amputação e por consequência da doença) (58,3%), problemas respiratórios (41,6%).

Gráfico 1 – Proporção de Sequelas apresentadas, segundo entrevista pessoal. 2011.

Fonte: Elaboração Própria

Como se pode observar pelo gráfico, as proporções de sequelas não são excludentes, ou seja, a maioria dos entrevistados apresentava mais de um tipo de sequela. Ainda analisando o cadastro dos entrevistados, o nível de escolaridade apresentado mostra que 50% dos entrevistados estão em escolas especiais, sendo que 16% encontram-se no ensino médio, 16% no ensino fundamental e 16% no ensino superior.

Gráfico 2 Nível de Escolaridade dos entrevistados, 2010.

Fonte: Elaboração Própria

Dados do Cuidador e da família

No conjunto de informações que diz respeito aos dados do cuidador, 75% possuem a mãe como sendo a pessoa que dá os cuidados e 25% não tem cuidador, sendo que em nenhum caso o cuidador é remunerado, entretanto 8 cuidadores revelaram ter deixado o emprego formal, após o surgimento da doença de seus filhos, ainda que tenham ocasionais empregos informais, nos horários em que os filhos encontram-se nas escolas.

Em relação aos dados familiares, a renda familiar referida variou de R\$500,00 até R\$2800,00, sendo que 58% recebem entre R\$1 mil e R\$ 2 mil (valores de 2010). Ao perguntar se o cuidador ou familiar mais próximo deixou de trabalhar em algum momento devido o surgimento da doença, 41% dos entrevistados dizem ter deixado de trabalhar pelo menos 30 dias no ano para se dedicar aos cuidados do filho, 16,6% dizem ter deixado de trabalhar entre 3 e 7 meses, os outros 41% deixaram efetivamente o emprego desde o surgimento da doença.

Quadro 16 Renda familiar média, dias de ausência no trabalho e valores médios anuais pagos aos Planos de saúde por gravidade de sequelas, valores deflacionados para 2006

Grau de Sequela	Renda Média anual	Dias de faltas ao ano	Valores aos Planos
Leve-moderada	R\$ 1.866,67	73	R\$ 2.368,30
Grave	R\$ 1.129,17	213	R\$ 1.958,04

Fonte: Elaboração Própria

Os dados apresentados no Quadro 16 mostram a renda média familiar por grupos de gravidade de sequelas, em ambos os casos, o valor apresentado é maior que a média brasileira apresentada na PNAD de 2006. No que diz respeito aos dias de falta no trabalho no período de 1 ano, pode-se perceber que para o grupo que possui doentes com sequelas graves esse número é muito mais elevado.

Entre os entrevistados 66,6% possui algum tipo de seguro-saúde, mas referem que o mesmo não cobre alguns tipos de despesas geradas pelas sequelas. O valor gasto para pagamento do plano de saúde variou de R\$160,00 a R\$300,00 por mês sendo este individual, direcionado ao doente somente. Neste aspecto cabe destacar que o valor do

plano de saúde, diz respeito aos planos praticados pelas seguradoras no município de Sorocaba, sendo relativamente menor que os valores praticados em grandes capitais.

O valor médio do gasto com seguro saúde foi de R\$237,50 ao mês, totalizando um valor médio de R\$3850,00 ao ano. Se separarmos por casos graves e leves/moderados os valores mensais são de R\$210,00 para casos graves e R\$254,00 para leves/moderados, esta distorção se dá pelo fato que 50% das pessoas com casos graves não possuem seguro-saúde.

Nesse estudo não se confirmou a hipótese que uma grande parcela de pessoas com sequelas teriam benefício social concedido pelo governo, apenas 8%(1 pessoa) dos casos possuíam aposentadoria por invalidez.

Aspectos relacionados à saúde

No que diz respeito ao bloco de informações relacionados à saúde, todos os entrevistados recebem algum tipo de tratamento médico e tratamento em clínicas e instituições especializadas. Os serviços, médicos mais procurados foram os de fisioterapeutas e fonoaudiólogos, (58% ambos), acompanhados de oftalmologista e neurologista (50% cada), outras especialidades foram terapeuta ocupacional, gastroenterologia e psiquiatria. Uma parcela desses serviços médicos foram cobertos pelos planos de saúde, entretanto os serviços terapêuticos foram realizados pelas instituições de assistência aos deficientes, sendo o valor recebido por elas.

O estudo original utilizou uma estimativa de custo de tratamento de sequelas motoras e neurológicas obtido junto a AACD do município de São Paulo. Na pesquisa complementar foram coletados dados na cidade de Sorocaba, junto a 4 instituições que atendem pessoas com deficiências. São elas a creche-escola Maria Claro, especializada em deficientes motores, a clínica-escola Integrar, especializada em deficientes neurológicos, a APADAS, especializada em deficientes auditivos e a APAE local especializada em deficientes intelectuais. Nas instituições pesquisadas os serviços englobam fonoaudiologia, terapia ocupacional, fisioterapia, Grupo Clínico e Escola de Educação Especial. Em média o custo mensal da escola é de R\$ 490,00 mensais, do grupo Clínico R\$ 270,00 mensais, cada terapia custa R\$ 36,00. (valores de 2010).

Tabela 33 Gastos clínicos, terapêuticos e educacionais anuais médios com valores deflacionados para 2006, por Gravidade de sequelas.

grau de sequela	terapias	escola	clínica	Total	total para 2006
leve-moderada	R\$ 864,00	R\$ -	R\$ -	R\$ 864,00	R\$ 671,33
grave	R\$ 25.920,00	R\$ 5.880,00	R\$ 3.240,00	R\$ 35.040,00	R\$ 27.226,08

Fonte: Elaboração Própria

Os dados da tabela 33 foram calculados levando em consideração o valor de cada terapia, grupos clínicos e escolares multiplicados pelas frequências apresentadas nas entrevistas.

Entre os entrevistados 58% frequentam escolas e serviços especiais cinco vezes na semana, totalizando 240 visitas por terapia ao ano. 33% utilizam de serviços médicos uma vez ao mês e uma pessoa frequenta o médico semanalmente, ou seja 48 visitas ao ano.

Uso de Medicamentos

Os medicamentos mais comuns apontados pelas famílias foram a nutrimistura para aqueles que possuem alimentação por sonda ou gastrostomia, medicamento anticonvulsivantes, psicóticos, ansiolíticos, tranquilizantes , anticonvulsivantes, antiinflamatórios e anti-eméticos e antipiréticos, sendo que 33% dos entrevistados adquiriram em algum momento os medicamentos com recursos próprios, face à demora em conseguir nos centros de distribuição pública gratuita.

Outros Gastos

Ao serem perguntados sobre a existência de outros gastos surgidos após a sequela, 25% das pessoas, apontaram a aquisição de cadeiras de rodas, num valor médio de R\$2500,00 e também a aquisição de óculos e aparelhos de surdez, estes variando de valor entre R\$1.000,00 a R\$4.000,00.

Os gastos com medicamentos, fraldas e outros serviços não cobertos pelos planos de saúde e pelo Governo foram considerados num grupo denominado “gastos adicionais”.

Vale destacar que não foram inseridos dentro dos gastos adicionais, os gastos realizados com a compra de cadeira de rodas, valores entre R\$3.000,00 e R\$5.000,00, gastos com aparelhos de surdez, que oscilam entre R\$3.000,00 e R\$11.000,00, considerado como gasto único. Na análise de custo-efetividade do estudo original foi utilizado o modelo de árvore de decisão, que implica em utilizar dados de períodos definidos, no caso os dados de custos e gastos com os doentes eram anuais, de maneira que os gastos referidos com aparelhos diversos, tem característica de gastos únicos, de difícil inserção para o modelo. Provavelmente o estudo esteja sendo conservador para manter o rigor científico. O Quadro 19 apresenta o valor estimado médio.

Quadro 17 Gastos adicionais médios e Gastos com transportes, valores anuais, deflacionados para 2006, por gravidade de sequelas

Grau de sequela	Valor dos Gastos extras	Gasto com Transportes
leve-moderada	R\$ 1.954,93	R\$ 574,56
Grave	R\$ 2.077,18	R\$ 5.896,80

Fonte: Elaboração Própria

Transporte

O gasto com transporte apresentou-se muito representativo, pois em geral a mãe ou cuidador leva o doente diariamente para as clínicas de tratamento.

Em Sorocaba assim como na maioria dos municípios brasileiros, existe isenção de tarifas para os doentes e acompanhantes, entretanto conforme informado no questionário, o horário em que o doente está na clínica/escola, é o momento em que a mãe pode trabalhar. O deslocamento ao trabalho ou de volta para casa sem o doente acarreta no pagamento de tarifa de transporte.

O estudo original mostrou que a tarifa de transporte médio para o Brasil em 2006 era de R\$1,89, dessa maneira foram computados o valor de um trajeto (ida e volta) como gasto com transporte. Também foi apontado por 58% dos entrevistados (aqueles que utilizam mais escolas e clínicas especializadas) o aumento no custo de transporte, dado que a Prefeitura custeia o gasto do doente, mas não paga para o acompanhante.

Gasto Total

Considerando a rotina dos doentes, traçou-se o modelo de custos relacionados. Foram incluídos os gastos com planos de saúde, terapias, transportes, medicamentos e aparelhos. Não foram incluídos os valores determinados pelo custo de oportunidade de se deixar de trabalhar e dias de ausência no trabalho para cuidar do doente.

Sendo assim, as pessoas com sequelas consideradas graves, tiveram um gasto anual indireto, variando entre R\$6.500,00 a R\$45.400,00. Já as pessoas com sequelas consideradas leve a moderada, tiveram um gasto anual entre R\$500,0 e R\$7.300,00. Vale destacar que esses valores estão em moeda corrente de 2010, sendo apresentados no quadro 18 de forma já deflacionada para 2006.

Quadro 18 Gastos Totais médios ao ano – deflacionados para 2006, por grau de sequelas

Tipo de sequela	Valor do gasto total
leve-moderada	R\$ 5.569,12
grave	R\$ 37.158,10

Fonte: Elaboração Própria

O Quadro 18 apresenta o gasto médio anual por categoria de sequela, com valores deflacionados para 2006. Como pode se verificar o gasto médio anual supera em algumas situações o valor da renda das famílias, fato que será destacado na discussão.

4.3 INCLUSÃO DE NOVOS ESTUDOS SOBRE SEQUELAS

O projeto de pesquisa que de referência para esse estudo foi desenvolvido entre os anos de 2008 e 2010, desde então novos artigos foram publicados, apresentando novos cálculos e entendimentos sobre a vacina e a análise de custos.

O artigo de Ramakrishnan *et al.* (2009), é uma revisão sistemática da literatura, que analisou 37 artigos. Foram encontrados nos artigos um percentual de sequelas variando entre 3% a 9% para perda auditiva, 3% para perda de visão, 1% a 2% para

problemas motores. Ainda assim o autor reporta que grande parcela dos estudos analisados são sobre o continente africano, sendo que os gastos sociais e econômicos com os sobreviventes com sequelas neurológicas são pouco relatados.

O trabalho de Edmond *et al.* (2010), teve como objetivo estimar o grau de sequela entre os doentes e comparar com o PIB e região. Os autores analisaram todos os estados presentes e futuros de saúde, com base na história natural da doença. Uma revisão inicial do artigo mostrou que as sequelas acabam por surgir efetivamente após a saída da internação, dado que o paciente no hospital encontra-se num estado de saúde sub-ótimo, especialmente no que diz respeito a problemas cognitivos e de audição. O estudo apresentou nos casos estudados sequelas nas seguintes proporções, perda auditiva em 3%, convulsões em 6%, déficit motor em 6%, problemas visuais em 3%, sendo que 7% dos pacientes apresentaram múltiplas sequelas.

Edmond *et al.* (2010b), utilizou uma metodologia para classificar as sequelas de meningites em níveis diversos. O termo “sequela” foi entendido como a perda da qualidade de vida e de atividades diárias, na qual com base em dados epidemiológicos e ponderações sobre atividade podem ser aferidas.

Os autores fizeram um estudo de caso controle, comparando crianças sadias e com algum tipo de sequela, através de questionamento junto aos pais das mesmas, sobre parâmetros de qualidade de vida relacionado com fatores físicos, emocionais, sociais e escolares. Foram identificadas 21% de crianças com convulsões, 21% de crianças com perdas motoras, 16,1% de crianças com perdas auditivas. Foram detectadas que nas crianças com sequelas consideradas graves elas são múltiplas.

Para Casella, (1994), e posteriormente Casella *et al.* (2004) a perda total da audição prejudica acentuadamente o desenvolvimento das habilidades de comunicação, particularmente em crianças muito jovens, que não tenham completado o desenvolvimento da linguagem e estes pacientes frequentemente apresentam alterações de comportamento.

Dodge *et al.* (1984) in Casella, avaliou 185 crianças com meningite bacteriana e encontrou déficit auditivo persistente em 10,3% dos casos e transitório em 16% dos pacientes. O atraso no desenvolvimento da linguagem foi difícil de ser identificado em muitos casos, já que a meningite predomina nos primeiros anos de vida, época em que

os limites da normalidade variam bastante e também sofrem influências importantes de outros fatores, como a presença de estimulação, por exemplo. Sell (1983) refere 15% de crianças com atraso significativo no desenvolvimento da linguagem, enquanto Jadavji *et al.* (1986) detectaram apenas 5%.

Feldman *et al.* (1982) encontraram 27% de atraso na linguagem em 44 pacientes com meningite. Alterações visuais foram identificadas em 2 a 4% dos pacientes que tiveram meningite. A presença de crises epiléticas na evolução a longo prazo tem sido relatada em 2 a 8% dos pacientes. Salih *et al.* (1991) acompanhando 44 pacientes com meningite bacteriana, encontraram nos sobreviventes a presença de sequelas neuropsicológicas em 33%, déficit auditivo em 22%, crises epiléticas em 11,11%.

Casella *et al.* (2004) analisaram dados relativos ao acompanhamento de 81 crianças, sendo que 2,9% apresentaram algum tipo de deficiência motora, 1,4% crises de epilepsia, 7,3% crises comportamentais, 5,8% déficits de aprendizagem, 16,1% alterações neurológicas e 11,1% deficiência auditiva. Para o autor, além de medidas que possam diminuir mais ainda os níveis de sequelas, se faz importante a identificação precoce, para que ocorra uma abordagem adequada.

Ainda segundo o autor, os problemas mais comuns nas meningites bacterianas são alterações motoras, epilepsias, atraso mental, distúrbio do comportamento, atraso no desenvolvimento da linguagem e principalmente deficiência auditiva.

O déficit auditivo, considerado como incapacidade de audição para níveis maiores de 20-30 decibéis tem sido identificado com incidência variando de 5 a 10,5% quando o agente etiológico é o *N.Meningitidis*, dado também por fatores de riscos, como atraso no diagnóstico, crises epiléticas e alterações identificadas nos exames iniciais, Edwards, Baker (1981), Dodge *et al.* (1984), Kaplan *et al.* (1984), Vienny *et al.* (1984), Feigin (1992).

A perda total da audição prejudica acentuadamente o desenvolvimento das habilidades de comunicação, particularmente em crianças muito jovens que não tenham completado o desenvolvimento da linguagem, que acabam por apresentar alterações de comportamento.

Rosemhall *et al.* (1978), avaliando 83 crianças com meningite verificaram que alguns pacientes desenvolveram déficits auditivos graves, que se manifestaram apenas

após seis meses da meningite, enfatizando a importância da reavaliação audiológica após seis meses da doença.

O retardo mental definido como o coeficiente intelectual (QI) <70, tem sido referido em cerca de 10% dos pacientes que tiveram meningite bacteriana, Sproles *et al.* (1969) e Sell (1983). Com base nesse conjunto de informações, sintetizou-se os dados referentes a proporção de sequelas conforme Quadro 19. Mesmo assim ainda há um breve reconhecimento que deve ser feito pois os dados obtidos pelo questionamento da pesquisa, tinha como base pessoas com sequelas, portanto a proporção acaba sendo muito maior.

Quadro 19 Proporção de sequelas por tipo e autor em valores percentuais (%).

Proporção de Sequelas	fala	audição	visão	neurológica	motora	Respiratória convulsão	necrose
Estudo original	0	5	0	5	3	0	3
Questionário próprio	19	19	19	14,3	16,6	11,9	
Casella(2004)	7,8	11,3		7,3	2,94	1,47	
Ramakrishnan et al. (2009),		9	3		2		
Edmond et al. (2010)		3	3		6	6	
Edmond et al. (2010b)		16	21		21		

Fonte: Elaboração Própria

4.4 PERDA DE PRODUTIVIDADE

O estudo de Rancourt *et al.* (2003) levou em consideração a morte prematura, utilizando índices de faixa etária, nível de salário e desemprego, bem como inflação, morte por outras causas e descontos futuros. No artigo, o autor apresenta um custo de Can\$443.325²² por indivíduo para tratamento de perda auditiva, custo da amputação de Can\$8609 e a fisioterapia com custo de Can\$849, sendo observado a perda de 20% da produtividade nas pessoas com tais sequelas.

Um trabalho interessante, são os resultados de *survey* realizado por Altaman *et al.* (2003), em que os autores analisam as deficiências geradas em pessoas abaixo dos 18

²² A cotação em 10/04/2011 era de Can\$1=R\$1,657(Bacen, 2011).

anos, principalmente no que diz respeito a deficiência física, mental, cognitiva, da fala e do cuidado próprio. O trabalho mostra que pessoas deficientes requerem cuidados de longo prazo, e o foco principal foi a análise de custos indiretos, sendo calculados pela estimativa da perda de produtividade nas pessoas que adquiriram deficiências prematuramente.

Os autores apresentaram que a taxa de participação de pessoas com retardo mental na população estudada foi de 12% e possuía um custo para a vida toda de US\$1.014.000,00 por pessoa, a taxa de participação de pessoas com paralisia cerebral era de 3% e representava um custo de US\$921.000,00 por pessoa, a taxa de participação de pessoas com perda auditiva era de 1.2% e representava um custo de US\$421.000 por pessoa e a taxa de participação de pessoas com perda da visão era de 1.1% e representava um custo de US\$566.000,00 por pessoa, todos supondo uma vida profissional dos 18 aos 76 anos²³.

4.5 RESULTADOS DAS ANÁLISES DE CUSTO-EFETIVIDADE

Utilizando das informações coletadas no questionário de custo e qualidade de vida e nas novas estimativas de sequelas, utilizou-se do modelo de árvore de decisão original do estudo para compor e desenvolver novos resultados.

O estudo original que compôs o modelo, levou em consideração como sequela, necrose de pele com uma participação de 8% e um custo de tratamento de R\$406,04, amputação com participação de 3 % e custo de tratamento de R\$327,34 , deficiência auditiva, com participação de 5% e sem custo para tratamento e sequela neurológica, com participação de 5% e custo de tratamento de R\$ 19.154,40, sendo destes R\$8.052,96 o custo informado pela AACD e R\$11.101,44 o custo de perda de produtividade do cuidador).

Para o estudo complementar foram consideradas as sequelas necrose de pele, amputação, como sequelas leve e moderada, e deficiência auditiva e neurológica, como

²³ A cotação do dólar em 2003 era de 1US\$ = R\$2,95 (BACEN, 2011).

graves. Os novos estudos apresentados abordam somente o percentual dessas duas últimas sendo então mantidas as participações originais das duas primeiras.

O caso base utilizou como participação para sequela neurológica 7,35% e deficiência auditiva 11,29%. O fato importante para que fossem utilizadas essas proporções de sequelas se dá ao fato que no estudo original, os dados obtidos eram de estudos internacionais, sendo que se obteve pela tese de Casella,(1994), informações mais próximas da realidade brasileira, sendo a doença meningocócica uma doença que possui características diferenciadas nos diversos países, acreditou-se ser interessante o uso de dados nacionais.

A tese levantou os gastos familiares, dividindo-os em dois níveis, gastos com sequelas leve a moderada e gastos com sequelas graves. Para efeito de inserção no modelo de árvore de decisão e continuação do estudo original, definiu-se que os valores inseridos para o tratamento de amputação e necrose de pele seriam considerados com sendo leves e os valores a serem inseridos para deficiência auditiva e neurológica seriam os de sequelas graves.

Assim considerou-se como estimativas para valores de tratamento das sequelas, a somatória dos gastos anteriormente apresentados que são respectivamente R\$5.559,12 para amputação e necrose e R\$48.259,54 para deficiência auditiva e neurológica (destes R\$37.158,10 são valores apresentados como gastos adicionais e R\$11.101,44 como valor dado a perda de produtividade do cuidador). A incidência, letalidade , cobertura vacinal e valor da vacina foram mantidas com os valores do estudo original.

Utilizando dos dados do caso-base obtiveram-se as seguintes estimativas de valores, apresentados na tabela a seguir, com as mudanças feitas sobre o estudo original, bem como a fonte de dados e informações utilizada. Com o conjunto de informações apresentadas , foram executadas as ações para inserção e resultados no modelo, através do software TreeAge®.

Quadro 20 Novas Estimativas epidemiológicas e custos da doença meningocócica para alimentação do modelo

Dados	Caso-base		Sensibilidade	Fonte
Epidemiológicos				
Necrose de pele (1-9 anos)	0,08			Stella-Silva, 2007
Amputação (1-9 anos)	0,03			Stella-Silva, 2007
Sequela neurológica (1-9 anos)	0,05			Casella,2004 ¹ ; Edmond,2010
Surdez (1-9 anos)	0,05			
	<i>Perspectiva do Sistema de Saúde</i>	<i>Perspectiva da Sociedade</i>		
Custos 1				
Tratamento de sequelas				
Debridamento de pele (1-9 anos)	R\$ 406,04	R\$ 5.569,12	-1	Questionário próprio
Amputação (1-9 anos)	R\$ 327,34	R\$ 5.569,12	-1	Questionário próprio
Sequela neurológica (1-9 anos)	R\$ 8.052,96	R\$ 48.259,54	-1	Questionário próprio
Surdez (1-9 anos)	R\$ -	R\$ 48.259,54	-1	Questionário próprio

Fonte: elaboração própria

Notas: ¹ O caso base levou em consideração os dados fornecido por Casella,2004, por ser um trabalho aplicado no Brasil e levou como valor máximo, os dados de Edmond,2010 que eram os mais altos e como valor mínimo os dados do estudo original.

² Custos em reais de 2006.

³ Na perspectiva da sociedade, o tratamento anual de sequela neurológica inclui: tratamento da sequela (R\$37.158,10) e a perda de produtividade dos pais (R\$11.101,44), o caso base apresentou o valor de R\$48.259,54. O valor baixo foi de R\$24.129,77 (-50%) e o valor alto foi de R\$72.389,31 (+50%).

O resultado da análise de custo-efetividade pode ser verificado na Tabela 34, que utiliza os mesmos moldes das tabelas do estudo original para fins de comparabilidade.

Tabela 34 Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por ano de vida salvo do ponto de vista da sociedade, em reais de 2006

Efetividade: Desfecho total (anos de vida perdidos)	Custo incremental	(anos de vida salvos)	Efetividade incremental Custo-efetividade (Custo incremental/ ano de vida salvo)
32.778			
18.305	R\$ 259.394.409	14.473	R\$ 17.923,00

Fonte: elaboração própria

O resultado demonstra que com a inserção de novos dados ajustados, obteve-se um valor considerado custo efetivo num montante maior que o estudo original. Os

valores apresentados no estudo original foram de R\$21.896,00. Os estudos de custo-efetividade exigem uma análise de sensibilidade, que trata na verdade de sugestões de variação de valores inseridos no modelo utilizado com o intuito de se verificar qual variável é mais representativa para a análise. Assim no Quadro 21, foram feitas diversas simulações, com alterações do caso base, formando a análise de sensibilidade.

Quadro 21 Resultados das análises de sensibilidade na razão de custo por ano de vida salvo na perspectiva da Sociedade

Variação nas estimativas de sequelas, como análise de sensibilidade				Custo por ano de vida salvo ¹ (variação % em relação ao caso base), na perspectiva da sociedade
<i>% Sequela neurológica</i>	<i>% Deficiência auditiva</i>	<i>Gasto com Sequelas leves</i>	<i>Gasto com Sequelas graves</i>	<i>Valores Obtidos</i>
Baixo(- 50%)	Baixo (-50%)	Baixo(- 50%)	Baixo(- 50%)	R\$ 20.940,00
Caso base	Caso base	Baixo(- 50%)	Baixo(- 50%)	R\$ 19.991,00
Baixo(- 50%)	Baixo (-50%)	Caso base	Caso base	R\$ 19.821,00
Caso base	Caso base	Caso base	Caso base	R\$ 17.923,00
Caso base	Caso base	Alto (+ 50%)	Alto (+ 50%)	R\$ 15.855,00
Alto (+ 50%)	Alto (+50%)	Caso base	Caso base	R\$ 15.367,00
Alto (+ 50%)	Alto (+50%)	Alto (+ 50%)	Alto (+ 50%)	R\$ 12.020,00

Fonte: elaboração própria

¹ Em reais de 2006.

² As taxas de todas as faixas etárias são variadas simultaneamente.

Tratamento dos dados do modelo

O modelo utilizado foi um modelo estático²⁴, determinístico do tipo árvore de decisão. Foram feitas simulações com análise do seu caso-base (com % de sequela neurológica e surdez diferentes e custos diferenciados), e análises de sensibilidade

²⁴ Foi mantido como modelo de análise um modelo estático, de árvore de decisão. A grande vantagem da utilização de um modelo dinâmico é a possibilidade de inclusão dos efeitos indiretos da vacinação enquanto modelos estáticos provavelmente subestimam os benefícios do programa de vacinação ao não considerarem a imunidade de rebanho, levando a razões de custo-efetividade incrementais com valores mais elevados. Porém, em virtude da dificuldade de desenvolvimento do modelo dinâmico e sua parametrização, até hoje, para a meningite meningocócica C, somente um estudo utilizou esse tipo de modelo (Trotter, 2006b).

multivariadas. Na primeira análise de sensibilidade, foi mantido o percentual das sequelas e variaram-se simultaneamente quatro fatores (custo das sequelas; escara, amputação, neurológica e surdez, caracterizando uma análise de sensibilidade multivariada (quatro parâmetros variados ao mesmo tempo).

Na segunda análise de sensibilidade, manteve-se as quatro variáveis de custo (custo das sequelas escara, amputação, neurológica e surdez) e variou-se simultaneamente duas variáveis (percentual das sequelas neurológica e surdez) caracterizando uma análise de sensibilidade multivariada (dois parâmetros variados ao mesmo tempo). Na última análise de sensibilidade variou-se todos os parâmetros de percentual de sequelas e custos de tratamentos simultaneamente, caracterizando também uma análise de sensibilidade multivariada (vários parâmetros variados ao mesmo tempo).

5. DISCUSSÃO

Esta tese teve como objetivo principal a inclusão de novas estimativas de custos relacionados ao tratamento de doentes que apresentaram sequelas após terem doença meningocócica ou meningococemia em estudo de custo-efetividade da introdução da vacina meningite C conjugada no Programa Nacional de Imunizações. As principais questões aprofundadas no estudo foram a reavaliação da proporção de sequelas ocorridas nos pacientes, do custo de tratamento das sequelas e, consequentemente do aumento de gastos familiares para com os doentes.

Com base em revisão da literatura dos estudos de custo-efetividade de vacinas e das estimativas de custos em avaliações econômicas em geral, foi identificada a relativa maior restrição no desenvolvimento de estimativas dos efeitos das complicações de longa duração da doença meningocócica e suas repercussões sobre os custos familiares diretos e indiretos, por ausência de informações e maior dificuldade metodológica no seu custeio, e as potenciais consequências disso sobre o valor de desfechos utilizados nos estudos de CE e as razões incrementais de custo-efetividade encontradas.

As estimativas de custos estão condicionadas às características das doenças, como as agudas (autolimitantes e de baixa comorbidade) e crônicas (alta comorbidade). A doença meningocócica é aguda, mas pode levar à mortalidade e morbidade, aguda e crônica, por complicações da doença, as sequelas. As estimativas de custos de doença para doenças agudas se referem aos custos do tratamento do caso delimitado temporalmente, que progredirá para total recuperação ou morte, mas dependendo da presença e intensidade/gravidade das sequelas, ocorrerão custos prolongados no seu tratamento e perdas de produtividade do doente e seus cuidadores. Há um reconhecimento cada vez maior do componente de cronificação, mesmo em doenças agudas.

A avaliação econômica de tecnologia de prevenção da doença meningocócica apresenta limitações enquanto ferramenta de apoio aos processos de decisão, dado que seus pressupostos metodológicos implicam a necessidade de uma previsibilidade da

evolução da doença após a introdução da vacina, e as epidemias são, por definição, eventos não previstos, intensos e assustadores, exigindo formas de atuação específicas dos gestores públicos. Das avaliações econômicas de vacinas realizadas para o PNI pelo grupo de pesquisa (rotavírus, varicela e doença pneumocócica), o estudo da vacina contra doença meningocócica C, apresenta a característica particular de, ao condicionar as suas análises a situações de relativa estabilidade epidemiológica, de endemicidade da doença, poder perder a sua pertinência muito rapidamente, face à possibilidade de mudança repentina no contexto epidemiológico. Nas 11 avaliações econômicas da vacina meningite C conjugada, encontradas na literatura e apresentadas no relatório original, apenas duas buscaram introduzir de alguma forma as epidemias na sua análise.

Para o desenvolvimento das estimativas epidemiológicas e de custos, esse estudo, como os anteriores, buscou otimizar o uso das informações existentes nos sistemas de informação epidemiológicos e de atenção à saúde, complementadas com dados obtidos a partir de cuidadosa revisão de literatura, de forma análoga aos estudos encontrados na literatura, porém com uso mais intensivo de dados secundários do que o habitual. Ao priorizar dados epidemiológicos nacionais, quando existentes, as estimativas epidemiológicas estão provavelmente subestimadas, e essa perspectiva conservadora foi considerada no momento da análise de sensibilidade.

Quanto às estimativas de custos, a metodologia de custeio adotada, de tipo *top-down* e baseada em sistemas de informação oficiais referentes a remuneração de serviços prestados, tende a ser conservadora, mas aumenta a sua representatividade nacional, reprodutibilidade e comparabilidade dos estudos, e maior utilidade para o gestor. As implicações desse pressuposto metodológico foram consideradas na análise de sensibilidade.

Apresentam maiores dificuldades para o custeio o dimensionamento e custos da rede de frio, não foram incluídos nos custos os gastos com investigação e controle de surtos e campanhas de vacinação. Há informação disponível sobre número de surtos, mas nas estimativas de custos só foram incluídos estimativas de gastos com a quimioprofilaxia, dada a inexistência de informações adicionais. Não foram também considerados custos associados aos eventos adversos, por serem raros.

As estimativas de custos indiretos tiveram sua abrangência aumentada nesse estudo complementar, com a inclusão de gastos familiares referentes ao tratamento e reabilitação de pessoas com sequelas e a reavaliação da proporção de sequelas, que no estudo original podem ter sido subestimadas. A inclusão de novos custos novos diminuiu o valor das razões incrementais das análises de custo-efetividade, sem modificar no entanto a sua valoração.

Faz-se necessário discutir que alguns custos continuaram sendo subestimados, por exemplo, a aquisição de cadeiras de rodas, aparelhos ortopédicos e de surdez, dado que representam gastos únicos, que por outro lado exigem constante manutenção. Os gastos com sequelas motoras, quadros convulsivos e perdas cognitivas também continuaram subestimados, dada a ausência de informação para tratamentos específicos. Desde o estudo original a deficiência auditiva, em especial, tem sido considerada a menos conhecida, no que diz respeito aos custos do seu tratamento. No estudo complementar foram incluídos os gastos familiares com o tratamento dessa deficiência, mantendo-se entretanto ainda provavelmente um grau de subestimação.

A surdez neuro sensorial infantil decorre de vários fatores, entre as quais a meningite (9% dos casos de surdez infantil) (Oliveira,2002). Dependendo da intensidade do comprometimento e suas repercussões sobre o desenvolvimento geral da criança, diagnosticado de acordo com diferentes tipos de abordagens e envolvendo diversos profissionais de saúde, o tratamento recomendado implicará, além do acompanhamento, a utilização de aparelhos diversos, desde os mais simples (que chegam até em torno de R\$ 7.000,00) até aparelhos implantados cirurgicamente, os implantes cocleares (monocanais, até em torno de R\$ 11.000,00, ou multicanais, até em torno de R\$ 50.000,00). O implante coclear faz parte da lista de procedimentos de alta complexidade de SUS e tem sua utilização controlada, só podendo ser implantado em centros de referência e em pacientes que atendam critérios bastante específicos (Gouveia,2005).

Em 2003 foram realizados 640 procedimentos de cirurgia de ouvido de alta complexidade (5,7% das cirurgias de ouvido realizadas, sendo as demais de média complexidade). Das cirurgias de ouvido em geral, apenas em torno de 8% o foram em menores de 4 anos, ou seja, mantida a mesma proporção na alta complexidade, 51

procedimentos de alta complexidade teriam sido realizados em menores de 4 anos (Gouveia,2005).

O gráfico e a Tabela abaixo apresentam o volume de Implantes Cocleares realizados pelo SUS entre os anos de 2006 a 2010

Gráfico 3 Implantes Cocleares realizados no Brasil de 2006 a 2010 e suas variações percentuais

Fonte: DATASUS, 2010

Conforme o Quadro 22, pode-se observar que o volume financeiro gasto com implantes cocleares é crescente, mas não possui um volume representativo no que diz respeito a sua implantação frente a população infantil.

Quadro 22 Gastos Públicos com Implantes Cocleares de 2006 a 2010

ano	Valor Total	Variação
2006	R\$ 9.914.622,44	
2007	R\$ 14.829.563,48	49,60%
2008	R\$ 18.441.034,29	24,40%
2009	R\$ 21.435.006,54	16,20%
2010	R\$ 27.755.767,31	29,50%

Fonte: DATASUS, 2010.

O implante coclear não representa a cura da lesão que levou a surdez, mas a possibilidade de uma melhora na inserção social e na qualidade de vida das pessoas, e o início de um processo de adaptação e de constantes manutenções pelo resto da vida de quem o adquire, ou seja, outro gasto constante.

Aspectos relacionados ao custos implícitos

As avaliações que adotam a perspectiva do sistema de saúde consideram somente os custos do sistema de saúde, e aquelas que adotam a perspectiva da sociedade irão incluir custos sociais em geral e outros gastos, públicos e privados, relativos ao paciente e seus familiares, além de custos relativos à perda de produtividade.

Uma questão sempre presente nesse tipo de estudo diz respeito ao custo de oportunidade. Este se refere ao custo associado a uma determinada escolha medido em termos da melhor oportunidade perdida. Em outras palavras, o custo de oportunidade representa o valor que se atribui à melhor alternativa de que prescindimos quando efetuamos a nossa escolha. Mas o fato é que o cálculo deste exige um tácito conhecimento de utilidades, podendo ter enormes discrepâncias em cada sociedade, exigindo o uso de recursos extras e tempo para sua análise. As estimativas de custos na área da saúde ficam condicionadas, portanto, pelas particularidades dos diferentes componentes do mercado, que quando apresentam falhas de mercado comprometem o uso de preço de mercado como equivalente do custo de oportunidade.

Relativamente poucas análises de custo-efetividade consideram o custo de oportunidade do tempo dos indivíduos e o consumo de serviços de saúde. Russell, (2009), argumenta que esta omissão nos estudos direciona as avaliações em favor das intervenções pois como não são inseridos valores para o custo de oportunidade do pacientes, entende-se este como sendo nulo. Uma alternativa viável seria estimar os custos de tempo do paciente com base em padrões de utilização de registros médicos ou de reclamações, e outros recursos. Para a autora, os valores disponíveis das taxas de salário médio podem fornecer uma *proxy* razoável para o custo do paciente e tempo de cuidador.

Para a teoria econômica, existe uma interpretação que o verdadeiro custo para a sociedade é o custo de oportunidade, onde o valor do recurso é dado, comparando-o

com demais alternativas, dado que nem sempre o mercado é perfeito, para que haja uma correta valoração dos recursos. Por exemplo, as análises de custo-efetividade normalmente se baseiam em lista de preços oficiais para o uso de medicamentos, entretanto fica ignorado o fato de que as seguradoras de saúde possuem descontos para a sua compra, devido ao grande volume e importância. Essas listas não refletem o custo marginal de produção e distribuição de medicamentos (Neumann, 2009).

O princípio de custo de oportunidade é o que se pretende buscar, nem sempre o valor de mercado dos recursos reflete o valor do custo de oportunidade. Os indivíduos maximizam a utilidade (satisfação), alocando tempo entre as atividades alternativas para equiparar os valores marginais de tempo nessas atividades com a taxa de salário. Assim, o salário pode ser tomado como um indicador do valor marginal do custo de oportunidade do tempo. (Neumann, 2009).

Nesta tese foi inserida a modalidade de custo que se denominou de “gastos familiares”, entretanto quando observados os valores obtidos nos resultados, alguns gastos indicaram valores acima da renda familiar pesquisada, entretanto esses valores podem ser explicados pelo fato das instituições e entidades que dão os cuidados aos doentes absorverem parte dos custos não suportados por famílias de baixa renda. Para a economia, de qualquer maneira, o gasto foi realizado, representando então que uma parte da sociedade arcou com esses valores.

Morte Prematura

A Teoria Econômica procura mensurar o valor econômico que a sociedade como um todo poderia perder se um indivíduo representativo tivesse uma morte “prematura” em virtude do incremento de risco de vida causado pelo projeto (isto é, da redução de sua probabilidade marginal de vida).

Durante muitos anos os pesquisadores têm discutido se deveriam incluir os custos futuros relacionados com as doenças a serem avaliadas e separar de eventos que geraram custos, durante os anos de vida adicionais obtidos em decorrência da incorporação da nova tecnologia. Para tanto, a recomendação sugere o bom senso, dado que se o custo futuro for muito pequeno diante dos valores envolvidos na análise, este

pode ser ignorado, entretanto se for muito alto, há uma sugestão que o mesmo seja trabalhado pela análise de sensibilidade do modelo.

Não há consenso na literatura sobre a inclusão de custos de cuidados à saúde que são induzidos pelo fato da vida de um paciente tratado ter tido sua expectativa de vida aumentada por determinada intervenção, Weinstein *et al.*, (1997). Garber *et al.* (1997) e Meltzer (1997) partem da economia do bem-estar para derivar dois modelos, distintos. Garber *et al.* (1997) concluem que a inclusão ou exclusão de custos futuros se traduzem apenas em razões de custo-efetividade multiplicadas por uma constante sem alteração da hierarquia dos programas de saúde para as razões de custo-efetividade. Meltzer (1997) chega a conclusões opostas: a inclusão de custos futuros de cuidados à doença importa, assim como os custos futuros líquidos não relacionados à saúde (ganhos líquidos de produção), para se maximizar o bem-estar. Em termos de custos, a perspectiva da sociedade prescreve que todos os recursos e custos associados com o uso de uma intervenção devem ser identificados e valorizados.

Ao longo dos anos, os analistas têm debatido se a análise de custo-efetividade deve incluir a utilização de recursos futuros associados a doenças bem como custos não-médicos dos cuidados que ocorrem durante os anos de vida acrescidos. Tem-se argumentado persuasivamente que omitir custos futuros pode distorcer as comparações de programas em idades diferentes e programas favoráveis que se estendem ao longo da vida daqueles que melhoram a qualidade de vida. (Neumann, 2009).

É possível associar a cada idade de um indivíduo representativo uma probabilidade marginal de vida (isto é, a probabilidade de que um indivíduo estando vivo com a idade - t continue vivo com a idade $t+\Delta$). A Figura abaixo apresenta, a título de exemplo, a curva de probabilidade marginal de vida de um brasileiro “médio”.

Assim, quando se fala que um projeto econômico pode afetar a vida de um indivíduo está-se referindo, na verdade, ao efeito diferencial sobre a probabilidade marginal de vida de um indivíduo no t -ésimo ano de sua vida. Em outras palavras, a variação marginal na expectativa de vida de um indivíduo representativo de um grupo determinado. Chama-se a atenção para o fato de que as estimativas obtidas são resultado, em boa medida, de características, preferências, parâmetros e atributos associados a grupos de indivíduos específicos (Markandya, 1992.; Mishan, 1972; e

Dixon *et al*, 1994). Portanto, generalizações indiscriminadas podem acarretar distorções nos resultados e conclusões equivocadas²⁵.

Figura 9 Curva de Probabilidade Marginal de Vida de um Brasileiro "Médio" Nascido em 1990

Fonte: Elaboração própria com base nos dados do IBGE (2004). Obs.: Essa curva foi estimada com base nas Tábuas Abreviadas de Vida Segundo a Idade por Sexo .

Se analisarmos a doença meningocócica e seus efeitos na vida das pessoas afetadas, principalmente em relação as sequelas, com base na curva de probabilidade de vida de um brasileiro, percebe-se que grande parte dos gastos familiares se mantém por muitos anos.

No caso da doença meningocócica, o horizonte temporal de dez anos permite admitir que os custos não tivessem muita variabilidade desde o início de seguimento da coorte. Os estudos de custo-efetividade apesar de cada vez mais complexos do ponto de vista metodológico, e que agregam perspectivas epidemiológicas, clínicas, econômicas e demográficas, são sempre abstrações e, reproduções parciais da realidade. Diante da incerteza e com objetivo de simplificação, para horizontes temporais longos, são mantidas fixas não apenas estimativas de custos, mas também parâmetros clínicos, epidemiológicos e demográficos. Também não se incorpora a inflação na projeção dos custos futuros, uma vez que se procura trabalhar com os custos reais, opção metodológica predominante nos estudos de custo-efetividade.

As estimativas de custos diferem não apenas em função das características das doenças, mas também pelas características da intervenção, se terapêuticas ou preventivas. Para vacinas há um alto investimento presente para benefícios futuros,

²⁵ Serôa da Motta (1994), por exemplo, evidencia que o valor da vida estatística é diferente em Cubatão e São Paulo por enfocar grupos distintos, com características e atributos diferenciados.

sendo os resultados das análises de custo-efetividade (razão de custo-efetividade incremental) mais sensíveis às estimativas de custos da intervenção (preço da vacina).

Os estudos de custo-efetividade apresentados procuraram mostrar os desafios, os limites e as possibilidades das estimativas de custos para os estudos, bem como discutir de que forma a escolha de unidades de custeio e formas de valoração influenciam os resultados e os suas repercussões nos processos de decisão de incorporação de tecnologia. Reconhece-se a necessidade de mais estudos de custos em saúde no país, paralelamente a uma maior estruturação dos sistemas oficiais de dados de custos disponíveis, a fim de contribuírem para a padronização e acurácia das estimativas de custos, a serem utilizadas não apenas em estudos de avaliação econômica. São reconhecidos também os limites das avaliações econômicas enquanto instrumento de auxílio nos processos de tomada de decisão, enquanto ferramenta que permite a sistematização e compartilhamento de informações.

Em face dessas questões, a principal contribuição que as avaliações econômicas em geral, e para as vacinas em particular, podem ter é permitir a construção de cenários que permitem a identificação das algumas das dimensões que influenciarão o impacto da tecnologia sobre o sistema de saúde e a sociedade, a compreensão do seu comportamento, dadas certas premissas, e a obtenção de estimativas financeiras que permitem comparações com alternativas tecnológicas, também dadas certas premissas. Quando utilizado dessa forma, o conhecimento produzido pelas avaliações econômicas pode se articular com outras questões importantes na construção dos processos de decisão (Lehoux, 2006).

No mundo atual raramente observa-se uma diminuição planejada nos gastos em saúde e nos gastos das famílias, ela só se dá em situações de crise econômica, o que ocorre é o seu remanejamento, pois a demanda por consumo nas sociedades contemporâneas é infinita. O estabelecimento da elasticidade dos gastos com saúde em contextos específicos, de forma técnica, padronizada e consensual é uma missão difícil, e o estabelecimento de limites financeiros para o que será considerado custo-efetivo, ou não, como a proposta da OMS, ou aqueles utilizados pelo NICE, não tem se mostrado convincente (Appleby, 2009)

6. CONCLUSÕES

As análises de custo-efetividade cada vez mais migram para situações hipotéticas onde se desenham milhares de cenários possíveis, feitos somente por sofisticados sistemas computacionais e distantes da realidade, e mostra-se importante não perder de vista os contextos específicos dos estudos e a plausibilidade epidemiológica e social dos cenários analisados.

A literatura que aborda o estudo de custos e desembolsos na saúde é escassa no que diz respeito à valoração de estados de saúde e gastos com sequelas. Dados secundários detalhados para tratamento e seguimento de população com sequelas não são frequentes na literatura.

O custo da doença é mais baixo no Brasil do que nos países desenvolvidos, por razões de menor acesso e consumo, menores custos da atenção à saúde e renda familiar mais baixa, o que deve ser levado em conta na valoração dos resultados de avaliações econômicas. Esses estudos pressupõem uma estrutura social, econômica e de atenção à saúde minimamente adequada e sustentável, e de garantia da qualidade de vida da população como um todo, pois quando não há renda nem gasto em saúde qualquer intervenção que implique gasto se mostrará muito cara e de difícil implantação, na forma adequada.

Considera-se que no Brasil essas condições mínimas estão presentes, permitindo o desenvolvimento e utilização desse tipo de estudo como instrumento de apoio para as decisões técnicas e políticas, mas não pode ser desconsiderada a persistente desigualdade e iniquidade social na sociedade brasileira nas análises e decisões.

A tese analisou o impacto de maior detalhamento na estimativa de gastos familiares e de custos médicos indiretos, por grau de sequelas e a razão de custo-efetividade incremental. A partir dos elementos de custos incluídos em outros estudos de custo-efetividade, existia a suposição que a inserção de valores financeiros destinados aos gastos diversos pela sociedade devido a complicações como as sequelas

era subestimado e que um maior detalhamento e compreensão desses custos poderia vir a ser representativo.

O resultado desta tese apresentou também outros fatores que podem ser analisados posteriormente, como o fato de mesmo os doentes com sequelas consideradas leves terem respondido o questionário de qualidade de vida, admitindo um estado de saúde com problemas.

Outro fator comparado ao estudo original, os dias de ausência e a renda familiar mostraram-se diferentes dos dados utilizados, em geral quase nove meses do ano, os pais deixam de trabalhar no caso de pessoas com sequelas graves e a renda mensal acabou sendo maior que os dados utilizados pela PNAD.

Também se verifica na prática que nem sempre os medicamentos distribuídos gratuitamente nos centros de saúde chegam a tempo hábil para os usuários.

Um fator que se mostra importante, é o custo com transportes, pois além desse gasto ser feito no momento da internação é utilizado por todo o tratamento. Segundo a Pesquisa de orçamento familiar - POF de 2008/2009 do IBGE, 46% das famílias brasileiras declararam realizar gastos com transporte público; o ônibus foi o transporte de maior peso na vida das famílias, representando 32% das declarações e impacto de 4,2% no orçamento familiar.

Conclui-se que o melhor detalhamento e inserção de gastos familiares no tratamento de pessoas que adquiriram deficiências em consequência de sequelas alterou o valor da razão incremental de custo-efetividade do programa de vacinação da doença meningocócica.

A análise de sensibilidade mostrou que esses dados, quando extrapolados resultam num valor incremental ainda mais próximo no valor sugerido na literatura para ser considerado muito custo-efetivo.

7. ANEXOS

7.1 ANEXO A - APROVAÇÃO DA CAPPESQ.

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 06/05/2009, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0335/09**, intitulado: **"ANÁLISE E DETERMINAÇÃO DE CUSTOS ESPECÍFICOS E CONSEQUÊNCIAS ECONÔMICO-SOCIAIS NA INCORPORAÇÃO DA VACINA CONTRA MENINGITE E DOENÇA MENINGOCÓCICA C CONJUGADA NA ROTINA DO PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÃO."** apresentado pelo Departamento de **MEDICINA PREVENTIVA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Dra. Hillegonda Maria Dutli Novaes**

Pesquisador (a) Executante: **Alexander Itria**

CAPPesq, 07 de Maio de 2009

Prof. Dr. Edjardo Massad
Presidente da Comissão de
Ética para Análise de Projetos
de Pesquisa

7.2 ANEXO B - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: Análise e determinação de custos específicos e consequências econômico-sociais na Incorporação da vacina contra Meningite e doença meningocócica C conjugada na rotina do programa nacional de imunização

A JUSTIFICATIVA, OS OBJETIVOS E OS PROCEDIMENTOS:

As avaliações econômicas podem contribuir nos processos de decisão sobre a incorporação de tecnologias e alocação de recursos em saúde. Não há consenso na literatura sobre a inclusão de custos de cuidados à saúde que são induzidos pelo fato da vida de um paciente tratado ter aumento em sua expectativa de vida. (Thiry *et al.*, 2003). Outro ponto não bem estabelecido ainda metodologicamente são os custos indiretos de outras doenças adquiridas ao longo da vida, custos denominados futuros ou não diretamente relacionados. Quando comparando cura com prevenção, a exclusão dos custos não diretamente relacionados tende a favorecer as intervenções de cura, que têm custos de cuidados à saúde imediatos mais altos. (Beutels *et al.*, 2003).

Objetivo geral

Desenvolver um estudo complementar de custo-efetividade para a vacina conjugada contra a doença meningocócica C, com vistas à inclusão de novas estimativas econômicas em futuras análises de avaliações tecnológicas.

Objetivos específicos

- Aprofundar os estudos que medem as proporções de sequelas e os custos indiretos, bem como a inserção de novos custos.
- Sugerir a estimativa de novos gastos familiares ou custos médicos indiretos como variáveis de custos
- Discutir as possíveis consequências dos resultados, a longo prazo sobre a qualidade de vida do doente e seus familiares. (custo econômico e social das sequelas).

O(os) procedimento(s) de coleta de dados será(ão) da seguinte forma: entrevista com o doente e com o cuidador.

DESCONFORTOS E RISCOS E BENEFÍCIOS:

Não existem desconforto e risco mínimo para a você que se submeter à coleta do material.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTO, LIBERDADE DE RECUSA E GARANTIA DE SIGILO:

Você será esclarecido(a) sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar. Você é livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não irá acarretar qualquer penalidade ou perda de benefícios.

O(s) pesquisador(es) irá(ão) tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Uma cópia deste consentimento informado será arquivada e outra será fornecida a você.

CUSTOS DA PARTICIPAÇÃO, RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO POR EVENTUAIS DANOS:

A participação no estudo não acarretará custos para você e não será disponível nenhuma compensação financeira adicional.

DECLARAÇÃO DA PARTICIPANTE OU DO RESPONSÁVEL PELA PARTICIPANTE:

Eu, _____ fui informada (o) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e motivar minha decisão se assim o desejar. O(a) pesquisador(a) orientador(a) Alexander Itria certificou-me de que todos os dados desta pesquisa serão confidenciais.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada a oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Nome	Assinatura do Participante	Data
Nome	Assinatura do Pesquisador	Data
Nome	Assinatura da Testemunha	Data

7.3 ANEXO C – INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS ECONÔMICOS E SOCIAIS

A - FICHA DE CADASTRO DA CRIANÇA - Número da ficha – data da entrevista

Iniciais da criança ou adolescentes:

Data de nascimento: _/_/_ Prontuário:

Cor: Sexo: Procedência:

Diagnóstico principal :

Diagnóstico(s) secundário (s):

Sequela () sim () não

Quais:

a) _____

b) _____

c) _____

Há quanto tempo possui sequelas(s)?: _____

ESCOLARIDADE:

() *pré-escola*

() *ensino fundamental*

() *ensino médio*

() *ensino superior*

() *escola especial*

() *não frequenta escola*

B - DADOS DO INFORMANTE /CUIDADOR

O informante é o Cuidador? () S () N

INFORMANTE:

() pai

() mãe

() responsável _____

Tem cuidador?

CUIDADOR:

() pai

() mãe

() outros:

Remunerado (na função de cuidador)? () sim () não _____

Se sim, qual a remuneração mensal? _____ Carga horária diária ou semanal

Data de nascimento do Cuidador: _/_/_

Cor: _____ Sexo: _____

Escolaridade do Cuidador:

() *ensino fundamental*

() *ensino médio*

() *ensino superior*

() *não alfabetizado*

Estado civil: _____ Profissão: _____

Emprego:

() *trabalha fora*

() *Trabalha em casa*

() *Não trabalha por outras razões*

() *Não trabalha em função de cuidar da saúde da criança*

() *Procurando emprego*

C - DADOS DA FAMÍLIA

Pais: vivem juntos: sim () não ()

Número de irmãos: _____

Idade dos irmãos: _____

Renda familiar: _____

Gasto familiar com seguro saúde: _____

Já deixou de trabalhar nos últimos 12 meses para cuidar da criança? ()s ()n

Quantos dias? _____

motivos? _____

Possui algum benefício social?

() Sim

() Não

Qual _____

D - ASPECTOS RELACIONADOS Á SAÚDE

1) A criança esteve hospitalizada neste último ano () sim () não (se não pular para

4)

2) Quantas vezes? _____

3) Em que tipo de hospital: público () privado () geral () especializado ()

4) Quantas vezes no ano a criança consultou um médico?

5) Quais as especialidades dos médicos consultados. Listar _____

6) A criança habitualmente é levada para atendimento/orientação com outros profissionais ou pessoas, além do médico? () Sim () Não (pular para 7)

7) A quem a criança é levada habitualmente para atendimento/orientação? (se a resposta for farmacêutico pergunta 8; outras respostas: pergunta 7) Listar:

a. _____

b. _____

c. _____

8) Quantas vezes no ano o farmacêutico foi procurado para orientar algum problema de saúde da criança?

9) A criança possui algum plano privado de saúde: () sim () não

10) Se sim, para que atendimentos o seguro saúde é utilizado?

11) Uso de medicação no último mês: () não () sim, quais?(nome e dosagem)

12) Dieta: () via oral () gastrostomia () sonda nasogástrica

13) Possui outros atendimentos? _____

14) Gasto anual direto total estimado no cuidado da criança:

E - ASPECTOS RELACIONADOS AO USO DE MEDICAMENTOS

- 1) O criança tomou alguma tipo de remédio nas duas últimas semanas ()sim () não
- 2) Quais e que dosagem_____
- 3) A criança utiliza remédios fornecidos pelo SUS? ()sim () não
- 4) Todos os remédios que a criança necessita foram fornecidos pelo SUS? ()sim () não
- 5) Quando os remédios prescritos pelo médico não são fornecidos pelo SUS, qual a conduta adotada?
 () espera chegar
 () compra o medicamento na farmácia
 () outro
- 6) Existe algum problema (relacionado com a criança ou em geral?)que faça com que a família tenha algum gasto acima normal (mesmo que seja apenas temporariamente)?_____

F - ASPECTOS SOCIAIS E GASTOS EXTRA
--

No seu domicílio há (quantos?):

- () Aparelho de Som? ____
- () Televisão? ____
- () DVD? ____
- () Geladeira? ____
- () ar condicionado? ____
- () Máquina de lavar roupa? ____
- () Computador top ou notebook)? ____
- () Telefone fixo? ____
- () Telefone celular? ____
- () TV por assinatura? ____
- () Automóvel? ____
- () Motocicleta? ____

<i>Itens</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Custo semanal</i>	<i>Quantidade</i>	<i>Custo mensal</i>
Goteiras				
Consultas				
Fisioterapia				
T. ocupacional				
Fonoaudiologia				
Psicologia				
outros				
TOTAL				

7.4 ANEXO D – QUESTIONÁRIO EUROQOL 5D

Questionário de saúde

Versão Brasileira

(Portuguese version for Brazil)

Assinale com uma cruz (assim ☒), um quadrado de cada um dos seguintes grupos, indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde hoje.

Mobilidade

- Não tenho problemas em andar ☐
- Tenho alguns problemas em andar ☐
- Estou limitado a ficar na cama ☐

Cuidados Pessoais

- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais ☐
- Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir ☐
- Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho ☐

Atividades Habituais (ex. trabalho, estudos, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais ☐
- Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais ☐
- Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais ☐

Dor/Mal Estar

- Não tenho dores ou mal-estar ☐
- Tenho dores ou mal-estar moderados ☐
- Tenho dores ou mal-estar extremos ☐

Ansiedade/Depressão

- Não estou ansioso(a) ou deprimido(a) ☐
- Estou moderadamente ansioso(a) ou deprimido(a) ☐
- Estou extremamente ansioso(a) ou deprimido(a) ☐

Para ajudar as pessoas a dizer quão bom ou mau o seu estado de saúde é nós desenhámos uma escala (semelhante a um termómetro) na qual o melhor estado de saúde que possa imaginar é marcado por 100 e o pior estado de saúde que possa imaginar é marcado por 0.

Gostaríamos que indicasse nesta escala quão bom ou mau é, na sua opinião, o seu estado de saúde **hoje**. Por favor, desenhe uma linha a partir do quadrado que se encontra abaixo, até ao ponto da escala que melhor classifica o seu estado de saúde **hoje**.

**O seu estado
de saúde
hoje**

O melhor estado de
saúde imaginável

O pior estado de
saúde imaginável

8. REFERÊNCIAS

Adam T, Evans DB, Koopmanschap MA. Cost-effectiveness analysis: can we reduce variability in costing methods? *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 19:2 (2003), 407-420.

Adang E *et al.* Cost-effectiveness analysis in relation to budgetary constraints and reallocation restrictions. *Health Policy*, 2005, 74(2):146-56.

Afonja, Simi, "*Rapid Assessment Methodologies: Application to Health and Nutrition Research in Africa*" in Scrimshaw, Nevin. S and Gary Gleason(eds). *Rapid Assessment Procedures: Qualitative Methodologies for Planning and Evaluation of Health Related Programmes*. International Nutrition Foundation for Developing Countries (INFDC), Boston, Ma. USA. (1992).

Agência Nacional de saúde suplementar (ANS). *Sistema de Informação de Produto (SIP)*. Disponível on line: http://www.ans.gov.br/portal/upload/consultas/RN177_anexo_%2006.11.pdf. Acesso em 15.04.2008.

Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-Illness Studies, *Pharmacoeconomics*, 2006; 24(9): 869-90.

Alonso JM, Bertherat E, Perea W, Borrow R, Chanteau S, Cohet C, *et al.* From genomics to surveillance, prevention and control: New Challenges for the American meningitis belt. *Vaccine*. 2006;24(20):4279-84.

Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diag Lab Immunol*. 2003;10:780-6.

Anjos LP, Queirós F, Pereira MC, Brandão M, Melo A, Lucena R. Prognóstico audiológico tardio relacionado à meningite em lactentes. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2004; 62 (3A): 635-40.

Aplogan A, Batchassi E, Yakoua Y, Croisier A, Aleki A, Schlumberger M, *et al.* *An epidemic of meningococcal meningitis in the region of Savanes in Togo in 1997: research and control strategies*. *Sante*. 1997;7(6):384-90.

Appleby J, Devlin N, Parkin D, Buxton M, Chalkidou K. Searching for cost-effectiveness thresholds in the NHS. *Health Policy* 2009 (Published on line 27 January 2009)

Associação Brasileira do Comércio Farmacêutico. *Revista ABCFarma*. Disponível on line: www.portalabcfarma.com.br

Associação Médica Brasileira (AMB). *Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM)*. Disponível em: <http://www.amb.org.br/cbhp4edicao.php3>. Acesso em 15.10.2007.

Associação Nacional de transporte Público (ANTP). Disponível on-line: <http://portal1.antp.net/site/default.aspx>. Acesso em 23.03.2009.

Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol*. 2002;51:717-22.

Barlow W. Overview of methods to estimate the medical costs of cancer. *Med Care*. 2009;47(suppl 7):S33–S36.

Bertoncini RCC, Herberts RA, Dário MG, Merlin CR, Milette LC. Epidemiological study of *Neisseria Meningitidis* strains isolated from cases of meningococcal disease in Santa Catarina State, Brazil, 1987-2003. *Public Health*. 2007;121(11):880-3.

Beutels P, Van Damme P, Oosterhuis-Kafeja F. Effecten en kosten van de vaccinatie van Belgische kinderen met geconjugerd pneumococcenvaccin. *Health Technology Assessment (HTA)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de gezondheidszorg (KCE); 2006. KCE reports 33A (D/2006/10.273/21).

Beutels P, Van Doorslaer E, Van Damme P, Hall J. Methodological issues and new developments in the economic evaluation of vaccines, *Expert Review of Vaccines*, 2003.

Binkin N, Band J. "Epidemic of meningococcal meningitis in Bamako, Mali: epidemiological features and analysis of vaccine efficacy." *Lancet*. 1982;2(8293):315-8.

Bloom D; Canning D, Weston M. The Value of Vaccination. *World Economics*, vol.6, no.3, 2005.

Borrow R, Andrews N, Findlow H, Waight P, Southern J, Crowley-Luke A, *et al*. Kinetics of antibody persistence following administration of a combination meningococcal serogroup C and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine at 12 to 15 months of age in healthy UK infants primed with two doses of one of three monovalent meningococcal serogroup C vaccines. *Clin Vaccine Immunol*, 2009b. Epub ahead of print (doi:10.1128/CVI.00384-09)

Borrow R, Findlow J. Prevention of meningococcal Serogroup C disease by Neisvac-CTM. *Expert Rev Vaccines*. 2009a; 8(3):265-79.

Borrow R, Miller E. Long-term protection in children with meningococcal C conjugate vaccination: lessons learned. *Expert Rev Vaccines*. 2006;5(6):851-7.

Bos JM, Beutels P, Annemans L, Postma MJ. Valuing prevention through economic evaluation: some considerations regarding the choice of discount model for health effects with focus on infectious disease. *Pharmacoeconomics* 2004; 22: 1171-9.

Bos JM, Rümke HC, Welte R, Postma MJ, Jager JC. Health economics of a hexavalent meningococcal outer-membrane vesicle vaccine in children: potential impact of introduction in the Dutch vaccination program. *Vaccine*. 2001;20(1-2):202-7.

Bos, J.M, Postma, Maarten and Annemans, Lieven, (2005), Discounting Health Effects in Pharmacoeconomic Evaluations: Current Controversies, *PharmacoEconomics*, 23, issue 7, p. 639-649, <http://econpapers.repec.org/RePEc:wkf:phecon:v:23:y:2005:i:7:p:639-649>.

Bovier PA, Wyss K, Au HJ. A cost-effectiveness analysis of vaccination strategies against N. meningitidis meningitis in sub-Saharan African countries. *Soc Sci Med*. 1999 May;48(9):1205-20.

Brasil, 2006. *Portaria n° 152 do Gabinete do Ministro da Saúde*, de 19 de janeiro de 2006. Institui o fluxo para incorporação de tecnologias no âmbito do Sistema Único de Saúde.

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde (SAS). *Relatório de Compatibilidade Procedimento x CID*, Brasília, Janeiro de 2003.

-----, *Imunizações/Datasus* disponível on line: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi/.exe?pni/cnv/dpniuf.def>. Acesso em: 28.01.2008.

-----, *Banco de Preços em Saúde*. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/banco/>. Acesso em: 15.03.2009.

-----, FUNASA. Evolução Temporal das doenças de notificação compulsória no Brasil de 1980 a 1998. *Boletim Epidemiológico*, 1999, Ano III, Edição Especial. Disponível on line: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/boletim_epi_edicao_especial.pdf Acessado em 10/01/2009.

-----, *Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS)*. Disponível on line: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/mruf.def>. Acesso em: 20.07.2007.

-----,. *Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)*. Disponível on line:

<http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinan/meningite/bases/meninbr.def>.

Acesso em: 11.06.2008

-----,. *Sistema de Informação Ambulatorial (SAI/ DATASUS)*. Disponível em:

<<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B375C2D0E0F359G102H011Jd2L22M0N&VInclude=../site/infsaude1.php&lista=op2&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sia/cnv/pa>>. Acesso: 15 de julho de 2007.

-----,. Secretaria-Executiva. Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. *Avaliação econômica em saúde : desafios para gestão no Sistema Único de Saúde / Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento*. – Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008. 104 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

-----,. Secretaria de Vigilância em Saúde. *Guia de Vigilância Epidemiológica*. 6ª Ed. Brasília, 2006b. Disponível on line:

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/Guia_Vig_Epid_novo2.pdf. Acesso em: 29.12.08.

-----,. Programa Nacional de Imunizações. *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs)*. 3ª edição. Brasília, DF. 2006a. Disponível on line: http://portal.saude.gov.br/portal_arquivos/pdf/cries_indicações_271106.pdf Acesso em: 28.01.2008.

-----,. Programa Nacional de Imunizações (PNI). *Imunobiológicos Especiais e suas Indicações*. Disponível em:

<http://portal.saude.gov.br/portal_arquivos/pdf/cries_indicações_271106.pdf>. Acesso: 28 de Janeiro de 2008.

-----,. *Portaria no 978* de 16 de maio de 2008, Gabinete do Ministro, Diário Oficial da União, Brasília, publicada em 19/05/2008.

-----,. *Portaria no 972* de 03 de maio de 2006, Gabinete do Ministro, publicada em 04/05/2006. Disponível em: <<http://portal.saude.gov.br/saudelegis/>>. Acesso: 21 de junho de 2008.

-----,. *Glossário Temático: Economia da Saúde / Ministério da Saúde*. – Brasília: Ministério da Saúde, 2006. 28 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

-----,. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde*. Brasília: Ministério da Saúde, 2009.

-----, *Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM/DATASUS)*. Disponível on line: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obtuf.def> Acessado em 20.07.007.

-----, *Sistema de Informação Hospitalar (SIH/DATASUS)*. Cd-rom 2003, 2004.

-----, Secretaria de Assistência à Saúde (SAS). *Compatibilidade SIH x CID 10*. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/download/download.htm>>. Acesso: 15 de outubro de 2007.

-----, *Indicadores e Dados Básicos – Brasil – 2006*. Disponível on line: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2006/matriz.htm> Acesso em: 17.08.2008.

Brisson M, Edmunds W J. Varicella vaccination in England and Wales: cost-utility Analysis, *Arch Dis Child* 2003;88:862–869.

Brisson M, Edmunds WJ. Impact of Model, Methodological, and Parameter Uncertainty in the Economic Analysis of Vaccination Programs, *Med Decis Making* 2006; 26:434–446.

Brouwer WBF, van Exel NJA, Koopmanschap MA, Rutten FFH. Productivity costs before and after absence from work: as important as common? *Health Policy* 61 (2002) 173–187.

Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. *Vaccine*. 2009;27(Suppl 2):B20-9.

Cartwright K, Noah N, Peltola H; Meningococcal Disease Advisory Board. Meningococcal disease in Europe: epidemiology, mortality, and prevention with conjugate vaccines. Report of a European advisory board meeting Vienna, Austria. *Vaccine*. 2001;19(31):4347-56.

Carvalhana TRMP. Situação Epidemiológica. *III Simpósio de Meningites Bacterianas*. São Paulo, maio de 2004. Disponível on line: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/men_aulasp.htm Acesso em 29/12/08.

Casella, Erasmo Barbante. Sequelae of meningococcal meningitis in children: critical analysis on dexamethasone usage. *Arq. Neuro-Psiquiatr*, São Paulo, v. 53, n. 2, June 1995

Casella, Erasmo Barbante. *Sequelae de meningite meningocócica em crianças: análise crítica do uso de dexametasona*. [Tese de doutorado], Departamento de Neurologia, Universidade de São Paulo, São Paulo.1994

Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31(1):52-63.

Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE), *Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória*. www.cve.saude.sp.gov.br.

Chandra M, Ramsay M, EU-IBIS. Surveillance and epidemiology of invasive meningococcal disease in Europe 1999 – 2006. EMGM/EU-IBIS *Neisseria meningitidis* network meeting. May, 2007. Disponível on line: http://www.euibis.org/documents/emgm_07_pdfs/euibis_surveillance_emgm07.pdf
Acesso em 02/02/2009.

Coase, R.H. *The Firm, the Market and the Law*, page 71. From *Nobel Lectures, Economics 1991-1995*, Editor Torsten Persson, World Scientific Publishing Co, Singapore, 1991

Contador, C. R.. *Avaliação social de projetos*. São Paulo: Atlas, 1981.

Conterno LO, Silva Filho CR, Rüggeberg JU, Heath PT. Conjugate vaccines for preventing meningococcal C meningitis and septicaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;3:CD001834. Review.

Côrtes MCJW. “Vigilância das meningites na região metropolitana de Belo Horizonte, MG, 1999: o uso dos sistemas de informação em saúde e o método da captura-recaptura na estimação da incidência e da subnotificação”. [Tese de doutorado]. UFMG, 2002.

Costa EA, Martins H, Klein CH. Avaliação da proteção conferida pela vacina antimeningocócica BC no Estado de Santa Catarina, Brazil, 1990/92 . *Rev Saúde Pública*. 1996;30(5):460-70.

Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK, Tillotson GS, Hart CA. Eradication of nasopharyngeal carriage of *Neisseria meningitidis* in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampicin. *J Infect Dis*. 1995;171(3):728-31.

Cullis, J. e Jones, P. Public finance and public choice: analytical perspectives. Londres: McGraw-Hill, 1992.

Danzon PM & Pauly MV. Insurance and new technology, from hospital to drugstore: the effect works both ways: costly new technology stimulates coverage, while improved coverage stimulates costs. *Health Affairs* 20(5):86-100. 2001

DATASUS. *Informações de Saúde*. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?pn/cnv/DPniuf.def>>. Acesso: 9 de Janeiro de 2006.

-----,. *Sistema de Informações Hospitalares (SIH)*. Disponível em: <
<http://w3.datasus.gov.br/datasus/datasus.php?area=359A1B375C2D0E0F359G902H011Jd2L22M0N&VInclude=../site/infsaude1.php>>.

DDTR/CVE / CCD/SES-SP. Divisão de Doenças Respiratórias, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Disponível on line:
www.cve.saude.sp.gov.br/htm/resp/meni_dados.html

De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, Hidalgo NT, Barbosa HA, Sacchi CT, *et al*. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet*. 1992;340(8827):1074-8.

De Soarez, P. C , Uso de modelos de análise de decisão nos programas de vacinação contra a varicela. [Tese de Doutorado]. Universidade de São Paulo, USP, Brasil. 2009.

De Soarez PC; Valentim J; Sartori AMC; Novaes HMD. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination program against rotavirus in Brazil. *Revista Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health*, 23 (4): 221-230, 2008.

De Soarez PC; Sartori AMC; Nobrega LAL; Itria A; Novaes HMD . Cost-effectiveness analysis of universal infant immunization program with meningococcal c conjugate vaccine in Brazil . *Value in Health*. . 14. 1019-1027, 2011.

De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2004;292(20):2491-4.

-----,. Erickson L, Poirier B, Pépin J, Pichichero ME. How to compare the efficacy of conjugate vaccines to prevent acute otitis media? *Vaccine*. 2009; 27: 2877-83

-----,. Erickson L. Economic analysis of the 1992-1993 mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *Vaccine*. 2002 Jun 21;20(21-22):2840.

-----,. Nguyen VH, Erickson LJ, Guay M, Drapeau J, St-Laurent J. Cost-effectiveness of immunization strategies for the control of serogroup C meningococcal disease. *Vaccine*. 2004 Mar 12;22(9-10):1233-40.

-----, "Meningococcal C vaccines: the Canadian experience." *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(12 Suppl):S280-4.

Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias para o Ministério da Saúde*. 2007.

- Dixon, J.A, Scura, L. F, Carpenter, R. A, e Sherman, P. B. *Economic analysis of environmental impacts*. Londres: Earthscan, 1988.
- Dodge PR, Davis H, Feigin RD, *et al*. Prospective evaluation of hearing impairment as a sequel of acute bacterial meningitis. *N Engl J Med* 1984;311:869-874.
- Donalísio RM, Rocha MM, Ramalheira RM, Kemp B. Critério diagnóstico da doença meningocócica na Região Metropolitana de Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2004;20(6):1531-37.
- Drummond M, Chevat C, Lothgren M. Do we fully understand the economic value of vaccines? *Vaccine* 2007; 25:5945-57
- Drummond M.F, O'Brien B.J, Stoddart G.L, Torrance G.W. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 2nd Edition. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- , & Jefferson TO Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *Brithish Medical Journal* 313:275-283.1996.
- , *et al*. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3ed. Oxford, Oxford University Press, 2005.
- ,, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. The BMJ Economic Evaluation Working Party. *BMJ*. 1996;3:313(7052):275-83.
- ,. & McGuire .A (ed.). *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford University Press, Nova York.2001
- Duarte MC, Amorim MR, Cuevas LE, Cabral-Filho JE, Correia JB. Risk Factors for Death from Meningococcal Infection in Recife, Brazil. *J Trop Pediatr*. 2005;51(4):227-31.
- Durance JP, Warren WK, *et al*. Rehabilitation of below-knee amputees: factors influencing outcome and costs in three programmes. *Int Disabil Stud*. 1989;11(3):127-32.
- Ebbert GB, *et al* Vaccine manufacturing. In: PLOTKIN, SA. *et al*. *Vaccines*. Philadelphia: Saunders, 2004. p. 53-67.
- Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010; **10**: 317–328.

Edmond, Karen; Dieye, Yakou; Griffiths, Ulla K.; Fleming, Jessica; Ba, Ousseynou; Diallo, Ndiouga; Mulholland, Kim. Prospective Cohort Study of Disabling Sequelae and Quality of Life in Children With Bacterial Meningitis in Urban Senegal . *Pediatric Infectious Disease Journal*, 28 May 2010,

Edwards MS, Baker CJ. Complications and sequelae of meningococcal infections in children. *J Pediatr* 1981;99:540-545.

Elbasha, E. H. and Messonnier, M. L. Cost-effectiveness analysis and health care resource allocation: decision rules under variable returns to scale. *Health Economics*, 13: 21–35. (2004).

Erickson L, De Wals P. Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990–1994. *Clin Infect Dis* 1998; **26**: 1159–64.

Escosteguy CC, Medronho RA, Madruga R, Dias HG, Braga RC, Azevedo OP. Vigilância epidemiológica e avaliação da assistência às meningites. *Rev Saúde Pública*. 2004; 38 (5): 657-63.

EuroQol Group. EQ-5D: a standardised instrument for use a measure of health outcome EQ-5D translations. www.euroqol.org. Acesso em 18 de julho, 2010.

Expert Working Group on Meningococcal. Group C conjugate vaccines. Safety of meningococcal group C conjugate vaccines. *Curr Probl Pharmacovigilance*. 2000;26:14.

Feigin, R. D, Pearlman, E. (1998). Bacterial meningitis beyond the neonatal period. In R. D. Feigin & J. D. Cherry (Eds.), *Textbook of pediatric infectious diseases* (4th ed, pp. 400–429). Philadelphia: W.B. Saunders Co.

Feldman, M.J. Some analytical and intuitive results in the quantum theory of mixing. *J. Appl. Phys*, **53**, 1982

Fonseca C, de Moraes JC, Barata RB. *O livro da Meningite: uma doença sob a luz da cidade*. São Paulo: Editora Segmento Farma, 2004.

Frick K. Microcosting quantity data collection methods. *Med Care*. 2009;47(suppl 7):S76 –S81.

Galambos L. What are the prospects for a new golden era in vaccines? em *Health system snapshots: perspectives from six countries*, Eurohealth v.14 n.1, 2008.

Garber AM, Phelps CE. Economic foundations of cost-effectiveness analysis, *Journal of Health Economics* 16 (1997) 1-31.

Garber AM, Weinstein MC, Torrance GW & Kamlet MS. Theoretical foundations of cost-effectiveness analysis, pp. 25-53. In MR Gold, JE Siegel, LB Russel & MC Weinstein (eds.). *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press, Nova York. 1996.

Goeree R, Grootendorst P, Beecroft ML, Churchill DN. Cost analysis of dialysis treatments for end-stage renal disease (ESRD). *Clin Invest Med*. 1995;18(6): 455-64.

Gold M, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. Oxford: 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; 9;23(25):3349-55.

Gouveia MCL, Lessa FJD, Rodrigues MB, Caldas Neto SS. Perfil de internamento por morbidade otorrinolaringológica com tratamento cirúrgico. Brasil, 2003. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005;71:898-704.

Gouveia Mendes AC, Silva Junior JB, Medeiros KR, Lyra TM, Melo Filho DA, Sá DA. Avaliação do Sistema de Informações Hospitalares – SIH/SUS – como fonte complementar na vigilância e monitoramento de doenças de notificação compulsória. *IESUS*. 2000;9(2):67-86.

Grade Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490-98.

Graeve D, Beutels P. Economic Aspects of Pneumococcal Pneumonia: A Review of the Literature, *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (11): 719-740.

Greenwood BM, Bradley AK, Smith AW, Wall RA. Mortality from meningococcal disease during an epidemic in The Gambia, West Africa. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1987;81(4):536-8.

Haddix AC, Teutsch SM, Corso PS, eds. *A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation*. 2ed. New York: Oxford University Press, 2003

Harris A, Hendrie D, Bower C, Payne J, de Klerk N, Stanley F. The burden of Haemophilus influenzae type b disease in Australia and an economic appraisal of the vaccine PRP-OMP. *Med J Aust*. 1994;160(8):483-8.

Harvey I, Kaul S, Peters TJ. Auditing and improving notification and chemoprophylaxis in bacterial meningitis. *J Epidemiol Community Health*. 1992 Aug;46(4):329-31.

Hodgson A, *et al.* A Phase II, Randomized Study on an Investigational DTPw-HBV/Hib-MenAC Conjugate Vaccine Administered to Infants in Northern Ghana. *PloS One*. 2008;3 (5):e2159.

Hodgson A, Smith T, Gagneux S, Akumah I, Adjuik M, Pluschke G, *et al.* Survival and sequelae of meningococcal meningitis in Ghana. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1440-6.

Hoerger T. Using cost-effectiveness models for chronic diseases. *Med Care*. 2009;47(suppl 7):S21–S27.

Honeycutt AA, Grosse SD, Dunlap LJ, Schendel DE, Chen H, Brann E, al Homsí G. Economic costs of mental retardation, cerebral palsy, hearing loss, and vision impairment. In: Altman BM, Barnartt SN, Hendershot GE, Larson SA, editors. *Using survey data to study disability: results from the National Health Interview Survey on Disability*. Research in social science and disability, volume 3. Amsterdam: Elsevier; 2003. p. 207-28.

Hunink, M.G.M, Glasziou, P.P, 2001. *Decision making in health and medicine: Integrating evidence and values*. Cambridge University Press, 1st edition, Cambridge.

IBGE, Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios (PNAD)*, Cd-Rom 2006.

-----,. *Produto Interno Bruto dos Municípios 2002-2005*. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/pibmunicipios/2005/tab01.pdf>>. Acesso: 09 de junho de 2008.

-----,. *Sistema de Contas Nacionais*. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/economia/contas_nacionais/referencia_2000/2005/default.shtm>. Acesso: 7 de novembro de 2008.

IDB 2007 Brasil. Fonte: IBGE / *Censos demográficos, contagem populacional e projeções e estimativas demográficas*. Disponível on line: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?idb2007/a01.def>. Acessado em 19/09/2008.

Informe Regional de SIREVA II, 2006: dados por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. Documentos Técnicos. Tecnologías Esenciales de Salud. Tecnología y Prestación de Servicios de Salud (THS) / *Vacunas y Tecnología en Salud (EV)* / OPAS. 2008/001.

-----, 2007: *datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae y Neisseria meningitidis, en procesos invasores*. Washington, D.C.: OPS; 2008. (THR/EV – 2008/003:1-310).

-----, 2008. *Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae e Neisseria meningitidis en procesos envasores* Documentos Técnicos. Tecnologías Esenciales de Salud. Tecnología y Prestación de Servicios de Salud (THS) / Vacunas y Tecnología en Salud (EV) / OPAS. 2009/002.

-----,; *datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae e Neisseria meningitidis en procesos envasores*, 2000-2005. Documentos Técnicos. Tecnologías Esenciales de Salud. Tecnología y Prestación de Servicios de Salud (THS) / Vacunas y Tecnología en Salud (EV) / OPAS. 2007/002.

Jacobs PBJ, Hall E (1995). *A manual of standard costs for pharmacoeconomic studies in Canada: feasibility study*. Ottawa (ON): Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA).

Jadavji T, Biggar WD, Gold R, *et al.* Sequelae of acute bacterial meningitis in children treated for seven days. *Pediatrics*. 1986;78:21–25.

Kaplan SL, Schutze GE, Leake JA, Barson WJ, Halasa NB, Byington CL, *et al.* Multicenter surveillance of invasive meningococcal infections in children. *Pediatrics*. 2006;118(4):e979-84.

Kaplan SL. Dexamethasone for children with bacterial meningitis should it be routine therapy? *AJDC*. 1989;143:290-292.

Karima TM, Bukhari SZ, Fatani MI, Yasin KA, Al-Afif KA, Hafiz FH. Clinical and microbiological spectrum of meningococcal disease in adults during Hajj 2000: an implication of quadrivalent vaccination policy. *J Pak Med Assoc*. 2003;53(1):3-7.

Kauf, T.L.. Department of Pharmaceutical Outcomes and Policy, College of Pharmacy, University of Florida, Gainesville, Florida, USA *Pharmacoeconomics* , 2010, 28:449-61.

Keeney, R. L, and H. Raiffa. *Decisions with multiple objectives: Preferences and value tradeoffs*. John Wiley & Sons, New York. 1976.

Kinlin LM, Jamieson F, Brown EM, Brown S, Rawte P, Dolman S, *et al.* Rapid identification of herd effects with the introduction of serogroup C meningococcal conjugate vaccine in Ontario, Canada, 2000-2006. *Vaccine*. 2009;27:1735-40.

Koopmanschap MA, Rutten FFH, van Ineveld BM, van Roijen L. The friction cost method for measuring indirect costs of disease, *Journal of Health Economics* 14 (1995) 171-189.

Krauss Silva L. *Technology assessment of different levels of neonatal care*. Ph.D. thesis, vol 1. Health Services Management Center, Centre for Health Services Research and Policy, Inglaterra. 1992.

Kupek E, Puricelli RCB, Westrupp MH. Effectiveness of a Mass Immunization Campaign Against Serogroup C Meningococci in Children in the Federal State of Santa Catarina, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2001;5(6):324-31.

Larrauri A, Cano R, Garcia M, Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005 Jul 14;23(32):4097-100.

Leach A, Twumasi PA, Kumah S, *et al*. Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *J infect Dis* 1997; 175: 200-4.

Lehoux ,P. *The problem of Health Technology: policy implications for modern health care systems*. New York: Routledge, 2006

Lemos AP, Yara TY, Gorla MC, de Paiva MV, de Souza AL, Gonçalves MI, *et al*. Clonal Distribution of Invasive Neisseria Meningitidis Serogroup C Strains Circulating from 1976 to 2005 in Greater São Paulo, Brazil. *J Clin Microbiol*. 2007;45(4):1266-73.

Lengeler C, Kessler W, Daugla D. The 1990 meningococcal meningitis epidemic of Sarh (Chad): how useful was an earlier mass vaccination? *Acta Trop*. 1995;59(3):211-22.

Liljas B. How to Calculate Indirect Costs in Economic Evaluations, *Pharmacoeconomics* 1998; 13 (1 Pt 1): 1-7.

Lofland, Jennifer, Pizzi, Laura and Frick, Kevin, (2004), A Review of Health-Related Workplace Productivity Loss Instruments, *Pharmacoeconomics*, 22, issue 3, p. 165-184, <http://econpapers.repec.org/RePEc:wk:phecon:v:22:y:2004:i:3:p:165-184>.

Lucena R, Fonseca N, Nunes L, Cardoso A, Goes J, Correia MC, *et al*. Intra-Hospital Lethality Among Infants With Pyogenic Meningitis. *Pediatr Neurol*. 2005;32(2):180-3.

MacKerrell, D.K.D. Contract Pricing: A Management Opportunity. In I. Tilley (ed) *Managing the Internal Market*, pp.146-160, London: Paul Chapman Publishing . (1993)

Maiden MC, Ibarz-Pavón AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, *et al*. Impact of Meningococcal Serogroup C Conjugate Vaccines on Carriage and Herd Immunity. *J Infect Dis*. 2008;197(5):737-43.

Markandya, Anil e Richardson, Julie. *The Earth scan reader in environmental economics*. Londres: Earthscan, 1992.

- Marshall DA and Hux M. Design and analysis issues for economic analysis alongside clinical trials. *Medical Care* 2009; 47(7) Suppl 1: S14-S20.
- Mauskopf JA *et al.* Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices – budget impact analysis. *Value in Health*, 2007, 10(5):336-47.
- Mauskopf JA, Earnshaw SR, Mullins C. Budget impact analysis: review of the state of the art. Expert Review of *Pharmacoeconomics* and Outcomes Research, 2005, 5(1):65-79.
- Meltzer D. Accounting for future costs in medical cost-effectiveness analysis. *Journal of Health Economics*, 1997, 16(1):33-64.
- Millichamp, A H *Finance for Non-Financial Managers* LONDON, GREAT BRITAIN Letts Educational, 3rd Edition. 1997.
- Mishan, E.J.. *Elementos de análise de custos-benefícios*. Rio de Janeiro: Zahar, 1972.
- Mogyorosz, Z, Smith P, The main methodological issues in costing health care services: a literature review, *CHE Research Paper 7*, The University of York, 2005
- Mohr PE, Feldman JJ, Dunbar JL, McConkey-Robbins A, Niparko JK, Rittenhouse RK, Skinner MW. The societal costs of severe to profound hearing loss in the United States. *Int J Technol Assess Health Care*. 2000;16(4):1120-35.
- Monteiro de Castro MS. Desigualdades sociais no uso de internações hospitalares no Brasil: o que mudou entre 1998 e 2003. *Ciência e Saúde Coletiva*. 2006;11(4):987-98.
- Moraes JC, Barata RB. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas *Cad Saude Publica*. 2005;21:1458-71.
- Moura-Ribeiro MV - *Meningocefalites purulentas em crianças: estudo clínico e eletrencefaloaráfico evolutivo*. [Tese de Doutorado]. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Ribeirão Preto, 1971.
- Munda, Giuseppe. “Cost-benefit analysis in integrated environmental assessment: some methodological issues”, *Ecological Economics*, vol. 19, 1996.
- NACI (National Advisory Committee on immunization). *Update on the invasive meningococcal disease and meningococcal vaccine conjugate recommendations*. Canada Communicable Disease Report. 2009;36(ACS-3):1-39.
- Naess A, Halstensen A, Nyland H, Pedersen SH, Møller P, Borgmann R, *et al.* Sequelae one year after meningococcal disease. *Acta Neurol Scand*. 1994;89(2):139-42.

Natalino W, Moura-Ribeiro MVL. Meningoencefalites bacterianas agudas em crianças. *Arq Neuropsiquiatr*. 1999;57(2-B):465-70.

NATIONAL INSTITUTE FOR CLINICAL EXCELLENCE, 2004. *Guide to the Technology Appraisal Process*. Disponível em: www.nice.org.uk, acessado em 08/05/2006.

Netten ACL. (2000). *Unit costs of health and social care 2000*. Canterbury: Personal Social Services Research Unit, University of Kent.

Neumann P. Costing and perspective in published cost-effectiveness analysis. *Med Care*. 2009;47(suppl 7):S28 –S32.

Noronha CP. *Avaliação da eficácia da vacina antimeningocócica BC no Rio de Janeiro: um estudo caso-controle*. [Dissertação de mestrado]. Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Osvaldo Cruz, Rio de Janeiro, 1993

NTU, Associação Nacional das Empresas de Transportes Urbanos. *Políticas Tarifárias*. Disponível em: http://www.ntu.org.br/banco/tarifas/evoluc_tarifas.htm. Acesso: 15 de setembro de 2006.

OCDE. *Health technologies and decision making*. 2005

O'Hallahan J, Lennon D, Oster P, Lane R, Reid S, Mulholland K, *et al*. From secondary prevention to primary prevention: a unique strategy that gives hope to a country ravaged by meningococcal disease. *Vaccine*. 2005;23(17-18):2197-201.

Oliveira p, Castro F, Ribeiro A. Surdez infantil. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2002; 68:417-23.

OMS, Organização Mundial da Saúde. *CHOosing Interventions that are Cost-Effective (WHOCHOICE)*. Cost-effectiveness thresholds. Disponível em: http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html. Acesso: 29 de Janeiro de 2009.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Guidelines for Standardization of Economic Evaluations in the Field of Vaccine-Preventable Diseases, *Draft* 25 de junho de 2007.

Oostenbrink JB, Koopmanschap MA, Rutten FFH, Standardisation of Costs: The Dutch Manual for Costing in Economic Evaluations, *Pharmacoeconomics* 2002; 20 (7): 443-454.

Oostenbrink R, Maas M, Moons KGM, Moll HA. Sequelae after bacterial meningitis in childhood. *Scand J Infect Dis*. 2002; 34: 379-82.

Over M. The effect of scale on cost projections for a primary health care program in a developing country. *Social Science & Medicine*, 1986, 22(3):351-60.

Pace D, Pollard AJ. Meningococcal A, C, Y and W-135 polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Arch Dis Child*. 2007;92(10):909-15.

Parent du Chatelet, Gessner IBD, Silva A. "Comparison of cost-effectiveness of preventive and reactive mass immunization campaigns against meningococcal meningitis in West Africa: a theoretical modeling analysis." *Vaccine*. 2001;19(25-26):3420-31.

Patel M. Australia's century of meningococcal disease: development and the changing ecology of an accidental pathogen. *MJA*. 2007;186(3):136-41.

Pearce, D. W.. Particulate matter and human health in the United Kingdom, *Energy Policy*, vol. 24, n. 7, 1996.

Perrin J. *Resource Management in the NHS*. London: Chapman and Hall. 1988.

Pichiero, ME. Meningococcal Conjugate Vaccine in Adolescents and Children. *Clin Pediatr*. 2005;44(6):479-89.

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.

Pollard AJ. Global Epidemiology of Meningococcal Disease and Vaccine Efficacy. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(12 Suppl):S274-9.

Prefeitura Municipal de São Paulo, Coordenação de Epidemiologia e Informação, , Secretaria da Saúde, *Boletim CEInfo em Dados* .Agosto 2008.

Puricelli RCB, Kupet E; Bertoncini RCC. Controle de surto de meningite meningocócica do sorogrupo C no Município de Corupá, Santa Catarina, Brasil, com ações rápidas e efetivas de vigilância epidemiológica e imunização. *Cad Saúde Pública* 2004;20(3):959-67.

Raftery J: Costing in economic evaluation. *BMJ* 2000, 320:1597

Ramakrishnan M, Ulland AJ, Steinhardt LC, *et al*. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. *BMC Med*. 2009;7:47.

Rancourt C, Gregoire JP, Simons W, Dostie A. Cost-benefit model comparing two alternative immunisation programmes against serogroup C meningococcal disease: for Quebec residents aged 2 months to 20 years. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(6):429-42.

- Rodriguez AP, Dickinson F, Baly A, Martinez R. The epidemiological impact of antimeningococcal B vaccination in Cuba. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1999;94(4):433-40.
- Roijsen L.V, Koopmanschap MA, Rutten FF, van der Maas PJ. Indirect costs of disease; an international comparison. *Health Policy*. 1994;33:15–29.
- Romanelli RM, Araújo CA, Dias MW, Boucinhas F, Carvalho IR, Martins NR, Freire HB. Etiologia e evolução das meningites bacterianas em centro de pediatria. *J Pediatr (Rio J)*. 2002;78(1):24-30.
- Rosenthal U, Nylén O, Lindberg J, Kankkunen A. Auditory function after Haemophilus influenzae meningitis. *Acta Otolaryngol*. 1978 Mar–Apr;85(3-4):243–247.
- Rowe RD, Chestnut LG, Keller LR, Lambert WE,. Measuring heart patients' willingness to pay for changes in angina symptoms. *Med Decis Making*. 1996 Jan-Mar;16(1):65-77.
- Ruedin HJ, Ess S, Zimmermann HP, Szucs T. Invasive meningococcal and pneumococcal disease in Switzerland: cost-utility analysis of different vaccine strategies. *Vaccine*. 2003; 21(27-30): 4145-52.
- Russell LB *et al*. Cost-effectiveness analysis as a guide to resource allocation in health: roles and limitations, pp. 3-24. In MR Gold, JE Siegel, LB Russell & MC Weinstein (ed.). *Cost-effectiveness in health and medicine*. Oxford University Press, New York. 1996.
- Russell LB. Completing costs: Patients' time. *Med Care*. 2009;47(suppl 7):S89 –S93.
- Sáfadi MA, Barros AP. Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Suppl):S35-44.
- Salih MA, el Hag AI, Sid Ahmed H, Bushara M, Yasin I, Omer MI, Hofvander Y, Olcen P: Endemic bacterial meningitis in Sudanese children: aetiology, clinical findings, treatment and short-term outcome. *Ann Trop Paediatr* 1990, 10:203-210.
- Santos ML, Rufino-Netto A. Doença meningocócica: situação epidemiológica no Município de Manaus, Amazonas, Brasil, 1998/2002. *Cad Saúde Pública*. 2005;21(3):823-29.
- Sartori AM, Valentim J, de Soárez PC, Novaes HM. Rotavirus morbidity and mortality in children in Brazil. *Rev Panam Salud Pública. Revista Panamericana de Salud Pública / Pan American Journal of Public Health*, 23 (2): 92-100, 2008.
- Schmidt H, Heimann B, Djukic M, Mazurek C, Fels C, Wallesch CW, Nau R. Neuropsychological sequelae of bacterial and viral meningitis. *Brain*. 2006;129(Pt 2):333-45.

Secretaria Municipal de Saúde de São Paulo: Centro de Controle e Prevenção de Doenças da Coordenação de Vigilância em Saúde da Secretaria Municipal, Supervisão de Vigilância em Saúde Ipiranga, Unidade Básica de Saúde “Almirante Delamare”
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo: Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória do Centro de Vigilância Epidemiologia “Prof. Alexandre Vranjac” da Coordenadoria de Controle de Doenças. Investigação de surto comunitário de doença meningocócica no Município de São Paulo, julho de 2007. *Rev Saúde Pública*. 2007;41(5): 873-78.

Sell, S, Merrill, R. E, Doyne, E. O, Zimsky, E. P. (1972). Long-term sequelae of *Haemophilus influenzae* meningitis. *Pediatrics*, 49, 206-211.

Sell, S, Webb, W. W, Pate, J. E, Doyne, E. O. (1972). Psychological sequelae to bacterial meningitis: Two controlled studies. *Pediatrics*, 49, 212-217.

Serôa da Motta, R.; MENDES, A. P. Custos de saúde associados à poluição do ar no Brasil. Mario_Ronaldo.indd 29 26/5/2008 12:14:20 *Pesquisa e Planejamento Econômico*, Rio de Janeiro, v. 25, n. 1, p. 165-198, 1995.

Serôa da Motta, R.; MENDES, A. P.; MENDES, F. E.; YOUNG, C. E. F. Perdas e serviços ambientais do recurso água para uso doméstico. *Pesquisa e Planejamento Econômico*, Rio de Janeiro, v. 24, n. 1, p. 35-72, 1994.

Serôa da Motta, Ronaldo e MENDES, Ana Paula F.. Custos de saúde associados à poluição do ar no Brasil. Rio de Janeiro: IPEA, *Texto para Discussão* n. 332, fev, 1994.

Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD, 2nd, Rosenstein NE. Cost-effectiveness of conjugate meningococcal vaccination strategies in the United States. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1220-32.

Silva Jr JB, Mendes, ACG, Campos Neta TJ, Lyra TM, Medeiros KR, Sá DA. Sistema de Informação Hospitalar – Fonte complementar na vigilância e monitoramento de doenças transmitidas entre pessoas. *IESUS*. 2000;9(2):137-62.

Silverio NM, Brandao JT, Chinopa PF. Cost-effectiveness of two different vaccination strategies for the prevention of meningococcal C disease in Portugal (abstract). *Value in Health*. 2003;6(6):748.

Sindicato Patronal dos Estabelecimentos de Saúde (SINDHOSP), TUNEP: *Tabela Única Nacional de Equivalência de Procedimentos*. Disponível em: <www.sindihospa.com.br/download/tunep_2003.xls>. Acesso: 15 de outubro de 2007.

Slothuus U; Brooks R G Willingness to pay in arthritis: a Danish contribution. *Rheumatology* (Oxford, England) 2000;39(7):791-9. 2000.

Southern J, Borrow R, Andrews N, Morris R, Waight P, Hudson M, *et al.* Immunogenicity of a reduced schedule of meningococcal group C conjugate vaccine given concomitantly with the Prevenar and Pediacel vaccines in healthy infants in the United Kingdom. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(2):194-9.

Southern J, Borrow R, Andrews N, Morris R, Waight P, Hudson M, *et al.* Immunogenicity of a reduced schedule of meningococcal group C conjugate vaccine given concomitantly with the Prevenar and Pediacel vaccines in healthy infants in the United Kingdom. *Clin Vaccine Immunol.* 2009;16(2):194-9.

Sproles, E. T, Azerrad, J, Williamson, C, Merrill, R. E. (1969). Meningitis due to *Haemophilus influenzae*: Long-term sequelae. *Pediatrics*, 75, 782-788.

Stella-Silva N, Oliveira AS, Marzochi BF. Doença meningocócica: comparação entre formas clínicas. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2007;40(3):304-10.

Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2007;369(9580):2196-210.

Szucs TD. Health economic research on vaccinations and immunisation practices – an introductory primer. *Vaccine*, Volume 23, Issues 17-18, 18 March 2005, Pages 2095-2103

Terreri MT *et al.* Resource utilization and cost of rheumatic fever. *Journal of Rheumatology*, 2001, 28(6):1394–1397.

Teyssou R, Rouzic EML. Meningitis epidemics in Africa: A brief overview. *Vaccine.* 2007;25 Suppl 1:A3-7.

Thiry N, Beutels P, Tancredi F, Romano L, Zanetti A, Bonanni P *et al.* An economic evaluation varicella vaccination in Italian adolescents. *Vaccine.* 2004;22:3546-62.

Tranmer J, Guerriere DN, Ungar WJ, Coyte PC. Valuing Patient and Caregiver Time: A Review of the Literature, *Pharmacoeconomics* 2005; 23 (5): 449-459.

Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet.* 2004 Jul 24-30;364(9431):365-7.

Trotter CL, Edmunds WJ, Ramsay ME, Miller E. Modeling future changes to the meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccine program in England and Wales. *Hum Vaccin.* 2006b;2(2): 68-73.

Trotter CL, Edmunds WJ. Modelling cost effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccination campaign in England and Wales. *BMJ* 2002; 324 (7341): 809

Trotter CL, Edmunds WJ. Reassessing the cost-effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate (MCC) vaccines using a transmission dynamic model. *Med Decis Making*. 2006a;26(1):38-47.

Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease, and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol*. 2005;162(1):89-100.

Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. The natural history of meningococcal carriage and disease. *Epidemiol Infect*. 2006c;134(3):556-66.

Trotter CL, Maiden MDJ. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines*. 2009;8(7):851-61.

Valentim J, Sartori AM, Soárez PC, Amaku M, Azevedo RS, Novaes HM. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination program against varicella in Brazil, *Vaccine* 2008a, v.26: 6281-6291.

Valentim, J. *Avaliações econômicas de programas de vacinação: as estimativas de custos em intervenções preventivas*, [Tese de Doutorado]. Universidade de São Paulo, Brasil. 2009.

Vico ESR, Laurenti R. Mortalidade de crianças usuárias de creches no Município de São Paulo. *Rev Saúde Pública*. 2004;38(1):38-44.

Vieira JFS. Incidência de Meningite em pacientes de 0-12 anos no Instituto de Medicina Tropical de Manaus. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001; 59 (2-A): 227-9.

Vienny, H, Despland, P. A, Lutschg, J, Deonna, T, Dutoit-Marco, M. L, Gander, C. (1984). Early diagnosis and evolution of deafness in childhood bacterial meningitis: A study using brainstem auditory evoked potentials. *Pediatrics*, 73, 579-586.

Waitzman NJ, Scheffler RM, Romano PS *The cost of birth defects. Estimates of the value of prevention*. Lanham, Maryland, University Press of America. (1996).

Weinstein M, O'Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C *et al*. 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 in Health*, vol. 6, no. 1, 2003.

Weinstein MC, Manning Jr WJ. Theoretical issues in cost-effectiveness analysis, *Journal of Health Economics* 16 (1997) 121-128.

Weinstein MC, Stason WB. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *New England Journal of Medicine* 1977, 296, 716–721.

Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Arthritis in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2006;29(6):64.

Welte R, Trotter CL, Edmunds WJ, Postma MJ, Beutels P. The role of economic evaluation in vaccine decision making: focus on meningococcal group C conjugate vaccine. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(9):855-74.

Welte R, van den Dobbelsteen G, Bos JM, de Melker H, van Alphen L, Spanjaard L, *et al*. Economic evaluation of meningococcal serogroup C conjugate vaccination programmes in The Netherlands and its impact on decision-making. *Vaccine*. 2004 Dec 9;23(4):470-9.

Wheeler JS, Anderson BJ, De Chalain TMB. Surgical Interventions in Children with Meningococcal Purpura Fulminans – A Review of 117 Procedures in 21 Children. *J Pediatr Surg*. 2003;38(4):597-603.

WHO Working group. *Control of Epidemic Meningococcal Disease*. WHO and Foundation Marcel Merieux, Lyon. (1995).

WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. *WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes*. 2008. WHO/IVB/08.14.

WHO. *The world report 2002 - reducing risks, promoting healthy life*. Chapter 5: Some strategies to reduce risk. Geneva. WHO, 2002.

Wimo, A, Karlsson, G, Sandman, P. O, Corder, L. and Winblad, B, Cost of illness due to dementia in Sweden. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 12: 857–861. (1997)

Yabroff KR, Warren J, Schrag D, *et al*. Comparison of approaches for estimating incidence costs of care for colorectal cancer patients. *Med Care*. 2009;47(suppl 7):S56 – S63.

Zarnke, K. B.; Levine, M. A.; O'brien, B. J. Cost-benefit analyses in the health-care literature: don't judge a study by its label. *J Clin Epidemiol* , (S.I.), v. 50, p. 813-22, 1997