

BIANCA REZENDE LUCAREVSKI

**Custos hospitalares da meningite causada por *Streptococcus pneumoniae*
na cidade de São José dos Campos, SP.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para aula de
qualificação – pós-graduação nível Doutorado
em Ciências.

Área de concentração: Pediatria
Orientadora: Profa. Dra. Ana Maria de Ulhôa
Escobar

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lucarevschi, Bianca Rezende

Custos hospitalares da meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* na cidade de São José dos Campos, SP / Bianca Rezende Lucarevschi. -- São Paulo, 2010.

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

Programa de Pediatria.

Orientadora: Ana Maria de Ulhôa Escobar.

Descritores: 1.Meningite pneumocócica 2.Custos e análise de custo 3.Custos diretos de serviços 4.Custos de medicamentos 5.Custos de cuidados de saúde

USP/FM/DBD-271/10

DEDICATÓRIA

Aos grandes amores da minha vida

Claudio Ivanof, Mariá, Helio e Fernando,
A quem dedico cada uma de minhas conquistas.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Profa. Dra. Ana Maria de Ulhôa Escobar, com todo o meu respeito, admiração e gratidão por toda a confiança em mim depositada, fundamentais para a conclusão desta tese, e também por todo incentivo.

À Profa. Dra. Sandra Grisi, do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr – HC/FMUSP), com todo o meu respeito, admiração e gratidão por toda a ajuda que sempre me deu com relação ao meu crescimento acadêmico.

À Profa. Dra. Sandra Elisabete Vieira, do Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICr – HC/FMUSP), por ter idealizado a linha de pesquisa da qual este trabalho é parte.

Ao Prof. Dr. Alfredo Elias Giglio, do Hospital Universitário – HU/FMUSP, a quem respeito e admiro profundamente, por ter me apoiado em um dos momentos mais críticos na execução deste trabalho.

À Sra. Roberta Monteiro e ao Sr. André Peitl Camilo, por todo o apoio relacionado à farmacoeconomia.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Bartolomucci, diretor da Faculdade de Medicina da Universidade de Taubaté, por toda a gentileza sempre a mim dedicada, por ter me incentivado tanto, e por abrir caminhos para que eu pudesse concluir este trabalho.

A todos os colegas da disciplina de pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade de Taubaté, em especial à Profa. Ms. Adriana de Oliveira Mukai, à Profa. Ms. Maristela Froio Toledo, à Profa. Gabriela Ricordi Bazin e à Profa. Ms. Ana Paula Carelli, por todo o apoio nos momentos em que precisei me ausentar do serviço para a execução desta tese.

Agradeço também à Dra. Maria Cristina do Amaral Mussato, do Núcleo Central de Vigilância Epidemiológica da Prefeitura Municipal de São José dos Campos, que tanto me ajudou com as questões a ela relacionadas.

À toda a equipe do Hospital Municipal Dr. José de Carvalho Florence, em especial ao diretor técnico - Dr. Danilo Stanzani Jr, às melhores pediatras do mundo – Dra. Ana Carolina Leite Hernandez e Dra. Kátia Aparecida de Lima, à coordenadora do faturamento – Sra. Girlane Cruz, à coordenadora do SAME - Sra. Dagmar do Carmo, à auxiliar administrativa da contabilidade - Sra. Ariane de Fátima Martins dos Santos, e a todos os pediatras do serviço que SEMPRE me apoiaram.

Ao Prof. Ms Claudio Rezende Lucarevschi, do Departamento de Lingüística da University of Victoria (UVIC) – BC, Canadá, pela ajuda com os textos em língua inglesa.

À grande amiga Lucia Fermiano Pereira, por toda competência, presteza, dedicação e infinita paciência.

A todas as crianças que participaram deste estudo, e a todos os profissionais que as assistiram, o meu sincero agradecimento.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

SUMMARY

<i>1 - INTRODUÇÃO</i>	<i>1</i>
<i>1.1 - Revisão de Literatura</i>	<i>3</i>
1.1.1 - Patogênese	6
1.1.2 - Vacinas Pneumocócicas	7
1.1.2.1 - Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente	13
1.1.2.2 - Vacinas pneumocócicas conjugadas	15
<i>1.2 - Economia e Saúde</i>	<i>25</i>
1.2.1 - Custos em Saúde	27
1.2.2 - Estudo de custo de doença	30
1.2.2.1 - Cálculo dos custos	32
1.2.2.2 - Identificação e classificação dos itens de recursos	33
1.2.2.3 - Mensuração das quantidades de uso de recursos	33
1.2.2.4 - Aplicação de custos unitários aos itens de consumo	34
<i>2 - OBJETIVO</i>	<i>37</i>
<i>3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS</i>	<i>38</i>
<i>3.1 - Desenho do estudo</i>	<i>39</i>
<i>3.2 - Coleta de dados</i>	<i>39</i>
<i>3.3 - Cálculo dos custos hospitalares</i>	<i>40</i>
<i>4 - RESULTADOS</i>	<i>42</i>
<i>5 - DISCUSSÃO</i>	<i>62</i>
<i>6 - CONCLUSÃO</i>	<i>72</i>
<i>7 - ANEXOS</i>	<i>73</i>
<i>8 - REFERÊNCIAS</i>	<i>78</i>

LISTA DE ABREVIATURAS

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AIH	Autorizações de Internação Hospitalares
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
Ca	Cálcio
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
COI	Cost-of-illness Study (estudo de custo-de-doença)
CRM ₁₉₇	Carreador protéico; variante não tóxica da toxina diftérica isolada de culturas de <i>Corynebacterium diphtheriae</i> C7 (β 197).
DALY	Disability-adjusted life years
DATASUS	Departamento de Informática do SUS, órgão da Secretaria Executiva do Ministério da Saúde
DP	Desvio-padrão
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EMBRAER	Empresa Brasileira de Aeronáutica
EUA	Estados Unidos da América
FIBGE	Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b
HMJCF	Hospital Municipal José de Carvalho Florence
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
INPE	Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais
ITA	Instituto Tecnológico da Aeronáutica
K	Potássio
MG	Magnésio
MP	Meningite pneumocócica
MS	Ministério da Saúde
Na	Sódio
NHS	National Health Service do Reino Unido

NTHi	<i>Haemophilus influenzae</i> não-tipável
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONA	Organização Nacional de Acreditação
OPAS	Organização Panamericana de Saúde
OSS	Organização Social de Saúde
PCV -13	Vacina pneumocócica 13-valente conjugada
PCV-7	Vacina pneumocócica heptavalente conjugada
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio
PNI	Programa Nacional de Imunizações
SAMHPS	Sistema de Assistência Médico-Hospitalar da Previdência Social
SIGTAB – DATASUS	Sistema de Gerenciamento da Tabela Unificada de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde
SIH	Sistema de Informações Hospitalares
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SIREVA	Sistema Regional de Vacinas
SP	São Paulo
SPDM	Sociedade Paulista para o Desenvolvimento da Medicina.
SUS	Sistema Único de Saúde
TAP	Tempo e atividade de protrombina
TTPA	Tempo de ativação parcial da tromboplastina
UBS	Unidade básica de saúde
UNDP	Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas
UPA	Unidade de pronto-atendimento
UTI	Unidade de terapia intensiva

LISTA DE FIGURAS

Gráfico 1: Número de casos de meningite pneumocócica ao longo anos.....	44
Gráfico 2: Distribuição do número de casos de acordo com os meses do ano.	44
Gráfico 3: Custos hospitalares relacionados a materiais e medicamentos, exames laboratoriais, procedimentos e honorários profissionais, por paciente. ...	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Número de casos de meningite em São José dos Campos, SP, no período entre 1999 e 2008.....	43
Tabela 2: Custos dos medicamentos por unidade de atendimento.....	46
Tabela 3: Principais soluções utilizadas para reposição hídrica e eletrolítica intravenosa.	48
Tabela 4: Principais antimicrobianos utilizados durante o tratamento hospitalar das meningites pneumocócicas.	49
Tabela 5: Principais anticonvulsivantes utilizados durante o tratamento hospitalar das meningites pneumocócicas.	49
Tabela 6: Principais corticosteróides utilizados.....	50
Tabela 7: Principais medicações de ação vasomotora.	50
Tabela 8: Custo dos gases medicinais.....	51
Tabela 9: Custo dos hemocomponentes utilizados.	51
Tabela 10: Custos mínimo, médio e máximo dos principais medicamentos utilizados no tratamento da meningite pneumocócica em São José dos Campos, nos últimos 10 anos.....	52
Tabela 11: Custos de materiais por unidade de atendimento.....	53
Tabela 12: Materiais utilizados com maior frequência e seus preços de acordo com a tabela SIGTAP (DATASUS) e Banco de Preços do Ministério da Saúde.	54
Tabela 13: Custos dos exames laboratoriais por unidade de atendimento.....	55
Tabela 14: Exames laboratoriais (sangue) realizados com maior frequência e seus preços de acordo com a tabela SIGTAP ^(DATASUS)	56
Tabela 15: Exames laboratoriais (líquor) realizados com maior frequência e seus preços de acordo com a tabela SIGTAP ^(DATASUS)	57
Tabela 16: Custos de materiais por unidade de atendimento.....	57
Tabela 17: Procedimentos realizados com maior frequência e seus preços de acordo com a tabela SIGTAP ^(DATASUS)	58
Tabela 18: Custos dos honorários profissionais por unidade de atendimento, de acordo com a remuneração adotada pela instituição.....	59
Tabela 19: Custo dos honorários profissionais.	60
Tabela 20: Custos hospitalares relacionados à unidade de internação hospitalar, por paciente.....	60
Tabela 21: Custo anual do tratamento hospitalar da meningite pneumocócica em São José dos Campos no período de 1999 a 2008.....	61

RESUMO

Lucarevschi BR. Custos hospitalares da meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* na cidade de São José dos Campos, SP [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 94p.

O conhecimento dos custos das doenças imunopreveníveis, em especial os custos hospitalares da meningite pneumocócica, objeto de estudo desta tese, são de grande importância para os processos de tomada de decisão no que se refere a intervenções ou estratégias de saúde pública. O objetivo desta tese foi estimar os custos hospitalares relacionados à meningite pelo *Streptococcus pneumoniae* em crianças com idade até 13 anos (inclusive), na cidade de São José dos Campos, nos últimos dez anos. Foi realizado um estudo retrospectivo de custo-de-doença, a partir dos casos notificados de meningite pneumocócica ocorridos de janeiro de 1999 a dezembro de 2008. O cálculo da estimativa de custos hospitalares foi realizado de acordo com o método misto para a mensuração das quantidades dos itens de custos identificados e também para atribuição de valor aos itens consumidos, fazendo uso do *micro-costing* quando este era possível, e do *gross-costing*, como alternativa de viabilidade. Todos os custos foram calculados com os valores monetários referentes a novembro de 2009, e expressos em reais. Para análise das frequências e médias, foi usado o programa Epi-Info versão 3.5.1. Resultados: De 1999 a 2008, foram notificados ao núcleo municipal de vigilância epidemiológica 41 casos de meningite pneumocócica em menores com até 13 anos de idade (média = 4,8 anos), a maior parte meninos (65,6%; n=27). A prevalência variou entre 0,48 e 5,96%, ao longo do período de estudo, e o número de casos variou de 1 a 9 por ano. O tempo de internação variou entre 8 e 47 dias (média = 23,1 dias). Dez casos evoluíram para o óbito (24,4%; 95%IC = 12,4% - 40,3%). Dois pacientes evoluíram com hidrocefalia já durante a internação por meningite aguda (11,1%; 95% IC = 1,4% - 34,7%). A complicação mais comum foi a infecção secundária ocorrida em 22,2% dos casos (95% IC = 6,4% - 47,6%), sendo um caso de infecção osteo-articular em paciente com anemia falciforme e deficiência de complemento (fração C2), um caso de pericardite purulenta, e dois casos de pneumonia associada a ventilação mecânica. Os custos hospitalares diretos variaram de R\$1.277,9 a R\$19.887,56, com média de R\$5.666,43. Os custos dos honorários profissionais foram os mais relevantes, e variaram de R\$311,00 a R\$3.844,95 (média = R\$1.211,30), seguidos pelos custos dos medicamentos (de R\$60,14 a R\$2.602,85; média = R\$632,95), procedimentos (de R\$7,04 a R\$1.655,24; média = R\$846,77), materiais (de R\$15,42 a R\$1.083,08; média = R\$210,24), e exames laboratoriais (de R\$18,3 a R\$ 324,67; média = R\$161,32). A falta de padronização nas condutas diagnósticas e terapêuticas, somada às diferenças na gravidade e na evolução clínica entre os casos, fez com que os custos fossem muito variáveis caso a caso, e mesmo ano a ano. Conclui-se, então, que os custos do tratamento hospitalar da meningite pneumocócica em São José dos Campos foram muito variáveis, e dependeram da conduta médica e das variações dos casos quanto a gravidade e evolução clínica. Em todos os casos foram considerados

altos, cerca de 10 a 20 vezes maiores que o custo médio de internações pago pelo SUS por AIH.

Palavras-chave: 1.Meningite pneumocócica. 2.Custos e análise de custo. 3.Custos diretos de serviços. 4.Custos de medicamentos. 5.Custos de cuidados de saúde.

SUMMARY

Lucarevski BR. Hospital costs of *Streptococcus pneumoniae meningitis* in the city of São José dos Campos, SP [thesis]. São Paulo: Faculty of Medicine, Universidade de São Paulo; 2010. 94p.

The knowledge of the costs of immuno-preventable diseases, mainly the hospital costs of pneumococcal meningitis, object of study of this thesis, are of great importance to the processes of decision making regarding public health interventions or strategies. The aim of this thesis was to estimate the direct hospital costs related to *pneumococcal meningitis* in children until 13 years of age, in the city of São José dos Campos, from January 1999 to December 2008. A retrospective cost-of-illness study was performed, from the notified cases of pneumococcal meningitis which happened in the period of study. The estimate calculation of the hospital costs was carried out according to the mixed method for the measurement of the quantities of the items of identified costs, and also to value attribution to the items consumed, making use of *micro-costing* when this was possible, and of the *gross-costing*, as a viability alternative. All costs were calculated according to the monetary values of November 2009, and in the Brazilian currency (Real). As for the analysis of frequencies and averages, the Epi-Info program, version 3.5.1, was used. Results: From 1999 to 2008, 41 cases of pneumococcal meningitis in minors until 13 years of age (average = 4.8 years of age), mostly boys (65.6%; n=27) were notified to the municipal nucleus of epidemiological vigilance. The prevalence varied between 0.48 and 5.96%, during the period of study, and the number of cases varied from 1 to 9 per year. The period of permanence in hospital varied between 8 and 47 days (average = 23.1 days). Ten cases resulted in death (24.4%; 95%IC = 12.4% - 40.3%). Two patients acquired hydrocephalus during acute meningitis (11.1%; 95% IC = 1.4% - 34.7%). However, the most common complication was the secondary infection which occurred in 22.2% of the cases (95% IC = 6.4% - 47.6%). There was one case of osteo-articular infection in patient with sickle cell anemia and complement deficiency (C2 fraction), a case of purulent pericarditis, and two cases of pneumonia associated to mechanic ventilation. The direct hospital costs varied from R\$1,277.9 to R\$19,887.56, with an average of R\$5,666.43. Labor costs were more relevant, and varied from R\$311.00 to R\$3844.95 (average = R\$1,211.30), followed by medication costs (from R\$60.14 to R\$2,602.85; average = R\$632.95), procedures (from R\$7.04 to R\$1,655.24; average = R\$846.77), supplies (from R\$15.42 to R\$1,083.08; average = R\$210.24), and lab exams (from R\$18.3 to R\$ 324.67; average = R\$161.32). The lack of standardization in the approach to diagnosis and therapy, added to the differences on the level of seriousness and clinic evolution between the cases, made the costs vary depending on the case, and even to the year. In conclusion, hospital costs for treatment of pneumococcal meningitis in São José dos Campos were very variable, and depend on the medical approach and the variability of clinic conditions. All cases are considered around 10 to 20 times as expensive as the average cost of admissions paid by government for average hospitalization due to other causes.

Key-words: 1. Pneumococcal meningitis. 2. Costs and cost analysis. 3. Direct costs of services. 4. Costs of medical drugs. 5. Costs of health care.

1 - INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas são importante causa de morbidade e mortalidade infantil em todas as faixas etárias. No entanto, nas duas últimas décadas, ocorreram diversas modificações no panorama dessas doenças. Vários fatores contribuíram para essas alterações: urbanização das grandes metrópoles, migrações internas e externas, mudanças ambientais e climáticas, uso da água potável, mudança na qualidade dos alimentos e nas condições de saneamento básico, disponibilidade de novas vacinas e antibióticos, entre outras (Bricks et al, 2002; Brasil, 2008).

De todos esses fatores, as ações relacionadas à vacinação continuam a se constituir nos procedimentos de melhor relação custo/efetividade no setor saúde. A vacinação, dentre todos os procedimentos médicos, é o que possibilita maior impacto na redução da morbimortalidade das doenças infecciosas. O declínio acelerado da morbimortalidade por doenças imunopreveníveis nas décadas recentes, em nosso país e em escala mundial, serve de prova incontestável do enorme benefício que é oferecido às populações através das vacinas (Brasil, 2008).

A prática rotineira da vacinação levou à erradicação do vírus da varíola no mundo e à eliminação da poliomielite nas Américas (Centers for Disease Control and Prevention, 1994); permitiu, no Brasil, o controle da rubéola congênita, do tétano neonatal, da difteria e do sarampo; e diminuiu drasticamente a incidência de coqueluche, rubéola, caxumba e meningite por *Haemophilus influenzae* do tipo b (Brasil, 2008).

Neste cenário, as meningites bacterianas representam um importante desafio em saúde pública, tendo em vista sua expressiva morbimortalidade e seqüelas, principalmente nos países em desenvolvimento. No mundo, estima-se que ocorram

anualmente mais de um milhão de casos e 200 mil óbitos relacionados às meningites bacterianas. Apresentam alta incidência na infância, principalmente em crianças menores de 2 anos, devido à sua imaturidade imunológica (Austrian, 1981; American Academy of Pediatrics, 2009).

Vários agentes podem causar meningites, como bactérias, vírus, parasitas e fungos. Dentre as meningites bacterianas, vale destacar três bactérias responsáveis por mais de 90% das meningites com agente etiológico definido, a saber: *Neisseria meningitidis* (meningococo), *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) e *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) (Swartz, 2004).

Felizmente, a meningite bacteriana aguda causada pelo Hib teve sua frequência dramaticamente reduzida com a vacinação em massa, instituída em nosso país há 10 anos. A partir de então o pneumococo passou a ser o segundo agente mais prevalente nas meningites bacterianas, em todo o Brasil (Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, 2009).

No Estado de São Paulo, a taxa de incidência das meningites por pneumococo apresentou pouca variabilidade no período de dez anos, mantendo-se em torno de 1,0 a 1,5/100.000 habitantes. Também não houve variação significativa em relação à letalidade, que permanece em torno de 28% a 29%. O maior risco de adoecer e a maior letalidade concentram-se nos menores de 1 ano de idade e idosos (Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, 2009).

Antes do surgimento dos antibióticos e quimioterápicos a meningite pneumocócica invariavelmente apresentava um desfecho fatal. Com o surgimento das sulfonamidas, na década de 1930, e da penicilina, na década de 1940, a meningite pneumocócica passou a ser uma doença curável. No entanto, apesar da

eficácia e efetividade dos antibióticos, cada vez mais potentes, e dos contínuos avanços da terapia intensiva, a morbidade e mortalidade relacionadas à meningite pneumocócica não têm mudado de maneira significativa há décadas, mantendo-se sempre muito altas (Swartz 2004).

Apesar de haver peculiaridades inerentes ao pneumococo e ao meningococo, que fazem com que a estratégia de vacinação contra essas bactérias seja diferente daquela adotada para o Hib, ambas são também imunopreveníveis. Como programas de vacinação significam investimentos presentes para retornos futuros, o conhecimento dos custos das doenças imunopreveníveis, em especial os custos hospitalares da meningite pneumocócica, objeto de estudo desta tese, são de grande importância para os processos de tomada de decisão no que se refere a intervenções ou estratégias de saúde pública.

O objetivo desta tese foi estudar o componente “custos hospitalares” com relação a uma das doenças imunopreveníveis de maior morbimortalidade na população pediátrica. Assim, os profissionais envolvidos em processos de tomada de decisão, como gestores e financiadores de procedimentos hospitalares, poderão compreender melhor a questão econômica relacionada à meningite pneumocócica, o conceito de custo, os métodos e fontes adotados e sua relação com os resultados das avaliações econômicas, como, por exemplo, avaliações de custo-efetividade de estratégias de vacinação.

1.1 - Revisão de Literatura

O pneumococo é reconhecido como um importante agente causal de morbidade e mortalidade em indivíduos de todas as idades, há mais de 100 anos. As crianças freqüentemente desenvolvem doença pneumocócica do trato respiratório, e menos

freqüentemente sepse e meningite. Apesar de haver mais de um século de pesquisas na área, muitos aspectos da doença pneumocócica continuam obscuros. A continuidade da sua ocorrência e severidade, associada ao conhecimento de que a terapia antimicrobiana muitas vezes não cura a doença e, algumas vezes, nem mesmo evita a morte, e a emergência de cepas resistentes aos principais antimicrobianos, mostram a real e atual necessidade de conhecer melhor as infecções pneumocócicas (Austrian, 1981).

O pneumococo foi identificado ao final do século XIX, através da inoculação de saliva humana em coelhos. Dois anos depois da sua identificação, o pneumococo passou a ser encontrado na corrente sanguínea de muitos pacientes com “pneumonia aguda”. Nos anos seguintes, o pneumococo foi encontrado em virtualmente todos os tipos de infecção, incluindo meningite e otite média até que, em 1890, foi definido como o agente causal mais comum de pneumonia aguda, meningite bacteriana e outras infecções graves (White, 1938; Teele, 2009).

O pneumococo continua sendo uma das mais importantes bactérias patogênicas para o ser humano até os dias atuais, por ser uma das causas mais freqüentes de otite média aguda, pneumonia, septicemia e meningite bacteriana, que contribuem de maneira significativa para a morbidade e mortalidade, principalmente nos extremos de idade, ou seja, em lactentes e em idosos. Nos países em desenvolvimento, a doença invasiva pneumocócica tem causado mais de um milhão de mortes por ano em crianças menores de 5 anos (Klein, 1981; Bricks, 1994; Schreiber, 1995; Jacobs, 1997; Schuchat et al, 1997; Mufson et al, 1999; Ferreira et al, 2001; American academy of pediatrics, 2009; Musher, 2009).

Em casos de meningite bacteriana, em todo o mundo, o pneumococo é um dos agentes mais prevalentes, principalmente em populações vacinadas contra o Hib

(Schuchat, 1997). Na Carolina do Sul, a incidência anual média de meningite pneumocócica em todas as idades tem sido de 0,89/100.000h em brancos e 4,9/100.000h para negros. Essa diferença quanto à raça pode ser parcialmente explicada pela maior susceptibilidade dos portadores de anemia falciforme aos microorganismos encapsulados (Fraser et al, 1973). É também o principal agente causador de bacteremia em lactentes, principalmente no primeiro ano de vida, sendo que em muitas ocasiões não há evidência de um foco primário de infecção (bacteremia oculta) (Di Fabio et al, 1997; American academy of pediatrics, 2009).

Entre os vários fatores que determinam o risco de doença pneumocócica, a idade parece ser o mais importante, pelo fato de a imunidade natural depender fortemente da idade. Esta imunidade pode ser adquirida tanto pela simples colonização ou pela doença pneumocócica. Em 1932, Sutliff e Finland (Sutliff, 1932) demonstraram a relação entre a idade e o poder bactericida do soro. A imunidade presente nos primeiros meses de vida aparentemente provém de anticorpos maternos transferidos passivamente pela placenta. Crianças menores de 2 anos respondem aos antígenos pneumocócicos vacinais de forma errática (Davies, 1937). Presumivelmente, devem responder também de maneira errática à colonização e à doença. Este fenômeno pode explicar a freqüência de doenças pneumocócicas na infância. A bacteremia pneumocócica é mais freqüente em crianças de 6 meses a 2 anos de idade. Os idosos também têm um risco aumentado de desenvolver doença pneumocócica, devido à sua capacidade imunológica diminuída e aos efeitos de doenças de base (Teele, 2009).

Existem alguns fatores de risco relacionados à condição imunológica do hospedeiro, que predis põem ao desenvolvimento de doença invasiva pneumocócica. São eles: deficiência de imunoglobulinas, doença de Hodgkin, imunodeficiência

congenita ou adquirida (incluindo infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana - HIV), síndrome nefrótica e insuficiência renal, infecções de vias aéreas superiores, asplenia anatômica ou funcional, transplante de órgãos, uso de drogas imunossupressoras, doença pulmonar crônica, insuficiência cardíaca congestiva e *Diabetes mellitus*, entre outras ^(American academy of pediatrics, 2009).

1.1.1 - Patogênese

O pneumococo inicialmente liga-se a moléculas de adesão na superfície mucosa da nasofaringe, onde estabelece um estado de colonização. A partir de então, atinge seu alvo no organismo humano por extensão direta a partir dessas superfícies mucosas colonizadas ou por via hematogênica. Assim, muitos casos de meningite pneumocócica ocorrem em seqüência a bacteremia pneumocócica; outros resultam de disseminação direta para as meninges através de fraturas de crânio, basilares ou temporais ^(Gray et al, 1980; Rynnel-Dagöö et al,1994; Schreiber et al, 1995; Zenni et al, 1995; Lloyd-Evans et al,1996; Dagan et al, 1998; Guillemot et al, 1998; American Academy of Pediatrics, 2009).

Apesar de o pneumococo causar mais freqüentemente bacteremia, pneumonia, otite média e meningite, também pode causar doença em virtualmente qualquer órgão. Antes do surgimento da imunoterapia e da quimioterapia, essas infecções, atualmente pouco usuais, eram relativamente comuns ^(Finland, 1977).

Por mais de um século, pesquisadores têm identificado substâncias que iniciam a resposta inflamatória. O polissacarídeo capsular é essencialmente não tóxico. Vacinas polissacarídicas causam pouquíssimas reações. Por outro lado, muitos pesquisadores recentemente têm incriminado elementos da parede celular (peptidoglicans e ácido teicóico) no desenvolvimento da resposta inflamatória observada nas infecções pneumocócicas ^(Bruyn, 1992).

A sobrevivência de um paciente com doença pneumocócica depende de uma série de variáveis, incluindo o sítio de infecção, doenças de base concomitantes e a idade do paciente. Na era pré-quimioterápica, a meningite pneumocócica era universalmente fatal. Em 1964 foi evidenciado o papel da idade e de doenças de base, em que pacientes idosos e pacientes com doenças crônicas freqüentemente morriam, apesar do tratamento adequado e imediato com penicilina ^(Austrian, 1964).

Atualmente, crianças saudáveis raramente morrem de doença pneumocócica. No entanto, o mau prognóstico deve-se ao risco de seqüelas permanentes. Muitas crianças convalescentes de meningite pneumocócica apresentam seqüelas neurológicas ^(Howie, 1969).

1.1.2 - Vacinas Pneumocócicas

História

Em 1897, Pane apud Teele ^(Teele, 2009) tratou pessoas com pneumonia com o soro de animais imunizados. Em 1900, após infundir filtrados de pneumococo livres de células em animais, foi demonstrado que o soro desses animais poderia proteger contra infecções pneumocócicas experimentais, bem como promover a aglutinação dos pneumococos. A partir de então, foi deduzido o papel da imunidade em promover a fagocitose, e estabelecidos os fundamentos para a imunoterapia da doença pneumocócica, o único tratamento efetivo até o advento da quimioterapia ^(White, 1938; Teele, 2009).

Nos anos seguintes, foi observado que a aglutinação do pneumococo parecia depender da cepa isolada. Em 1910, o pneumococo passou a ser classificado em sorotipos, com base na aparência do edema capsular (“reação de Quellung”). Somente as cepas expostas ao soro homólogo mostraram edema capsular. Este fato

tornou possível todas as investigações epidemiológicas com relação à infecção pneumocócica, bem como a imunoterapia com soro tipo-específico, e o desenvolvimento de vacinas capazes de prevenir infecções ^(Teele, 2009).

A partir de então, os estudos concentraram-se em diversos aspectos da doença pneumocócica, incluindo a identificação de múltiplos sorotipos e seu papel no desenvolvimento de doença invasiva, a produção do anti-soro e seu uso clínico, e o desenvolvimento de vacinas pneumocócicas ^(Teele, 2009).

Originalmente, os pneumococos foram classificados em somente 4 tipos - I, II, III e IV (outros). Na ocasião, o anti-soro utilizado para o tratamento da doença pneumocócica era eficaz quando se utilizava soro tipo-específico. Infelizmente, a terapia com anti-soro não mostrou benefício no tratamento da meningite pneumocócica. Apesar disso, o uso do anti-soro se disseminou rapidamente. O advento da quimioterapia – primeiro, as sulfonamidas e, em seguida, penicilina – foi seguido pelo declínio do uso do anti-soro, pois os antimicrobianos eram capazes de matar ou inibir o crescimento dos pneumococos independentemente do sorotipo ^(White, 1938; Teele, 2009).

Na mesma ocasião em que as pesquisas resultaram no uso geral de antimicrobianos, surgiram as pesquisas sobre a eficácia das vacinas pneumocócicas. Um dos “pontos altos” do desenvolvimento de vacinas efetivas inclui o estudo de Wright et al, na África do Sul, no início de 1911 ^(Wright et al, 1914). Utilizando uma vacina feita de pneumococos inteiros e mortos, este estudo produziu resultados inconclusivos. Já em 1930, foi demonstrado que os polissacarídeos capsulares eram imunogênicos para humanos ^(Francis Jr, 1930). Ekwurzel et al., de 1933 a 1937, usaram a

vacina contendo esses polissacarídeos e mostraram a probabilidade de efetividade (Ekwurzel et al, 1938).

As evidências indiscutíveis da proteção induzida por vacinas só estiveram disponíveis a partir de 1945, ano em que MacLeod et al. publicaram resultados de um estudo realizado em recrutas da Força Aérea Americana. Este estudo mostrou que a vacinação era eficaz em prevenir a pneumonia pneumocócica pelos sorotipos presentes na vacina (MacLeod et al, 1945). O interesse na vacinação caiu rapidamente com o advento da penicilina. Os fabricantes voluntariamente retiraram as vacinas do mercado, na década de 50. Esta atitude persistiu por quase duas décadas, até que surgiu a incapacidade da antibioticoterapia em evitar muitas mortes por doença pneumocócica (Austrian, 1964). A mortalidade era maior entre os idosos e os portadores de doenças crônicas. A partir de então, houve uma retomada do interesse em desenvolver novamente uma vacina polissacarídica polivalente e eficaz (Austrian, 1984). Foi conduzido um estudo controlado, randomizado, duplo-cego, em uma população com elevada taxa de infecções pneumocócicas (Austrian et al, 1976). A população de escolha foi a de mineiros na África do Sul (a mesma do estudo de Wright em 1911) (Wright et al, 1914). No entanto, este estudo, agora metodologicamente adequado, produziu evidências conclusivas da eficácia da vacina na prevenção de doença invasiva em geral, e levou ao licenciamento de uma vacina polissacarídica 14-valente, nos EUA, em 1977, que foi substituída pela vacina 23-valente em 1983 (Butler, 1999), utilizada até hoje.

Até o momento foram descritos 92 sorotipos diferentes de pneumococos, com base nas diferenças da estrutura antigênica de seus polissacarídeos capsulares (Henrichsen, 1995; Bratcher et al, 2010). No entanto, cerca de 20% são responsáveis por 90% de

todas as doenças pneumocócicas invasivas, e alguns poucos sorotipos são reconhecidos como causadores da maior parte das infecções pneumocócicas na infância (Hausdorff et al, 2000; Imöhl, 2010; Centers for Disease Control and Prevention, 2010)

Os sorotipos isolados de crianças assintomáticas (colonizadas) refletem, em geral, os sorotipos causadores de doença em crianças. Os resultados variam de acordo com a época e o local dos estudos, mas os tipos 6,14, 18, 19 e 23 são os mais freqüentes na população pediátrica. No entanto, com o passar dos anos, tem sido observadas mudanças quanto aos sorotipos colonizadores e causadores de doença (Lucarevski et al, 2003; Centers for Disease Control and Prevention, 2010)

No Brasil, Pires et al., em 1982, descreveram os primeiros dados a respeito da epidemiologia da doença invasiva pneumocócica em São Paulo (Pires et al, 1982). Em seguida, Teixeira et al., em 1988, relataram os dados a respeito da prevalência de sorotipos e sensibilidade antimicrobiana no Rio de Janeiro (Teixeira et al, 1988).

Em seguida, Sessegolo et al., em 1994, descreveram o perfil das cepas de pneumococos isoladas de culturas de fluidos corpóreos estéreis em um estudo multicêntrico, em que fizeram parte hospitais de São Paulo, Ribeirão Preto e Rio de Janeiro. Foram obtidas 288 cepas no período de 1988 a 1992; foram identificados 48 sorotipos diferentes. Os sorotipos 14, 6B, 23F, 5, 19F, 6A, 1 e 4 foram os mais freqüentemente encontrados; destes, 76,4% fazem parte da vacina polissacarídica 23-valente (Sessegolo et al, 1994).

Mais adiante, Teixeira et al. estudaram, no período de 1992 a 1996, 354 cepas de pneumococos, provenientes de líquido (44%), sangue (25,4%) e secreções respiratórias (21%), entre outras, nas cidades de São Paulo e Rio de Janeiro. Os sorotipos mais prevalentes foram o 14 (11,8%), 3 (7,9%), 6B (7,3%), 19F (6,7%) e

23F (5,9%). A maior parte (74%) das cepas era de sorotipos presentes na vacina e, somando-se os sorotipos com reatividade imunológica cruzada, a estimativa de cobertura vacinal era de 85,5% (Teixeira et al, 1997).

Com o objetivo de obter e monitorizar os dados epidemiológicos a respeito da doença invasiva pneumocócica na América Latina, a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS), através do Programa Especial de Vacinas e Imunização e do Sistema Regional de Vacinas (SIREVA), tem conduzido, desde 1993, estudos multicêntricos de vigilância epidemiológica da doença pneumocócica em crianças menores de 5 anos de idade (Castañeda et al, 1997; Rossi et al, 1997; Hortal et al, 1997; Brandileone, 1997; Lovgren et al, 2007).

Os primeiros resultados do Projeto SIREVA a ser publicados na literatura científica referiam-se aos dados obtidos de 1993 a 1996. Na Colômbia, em 324 amostras de pneumococos isolados de fluidos corpóreos de crianças menores de 5 anos com doença invasiva pneumocócica, os sete sorotipos mais frequentes foram: 14 (21,9%), 5 (10,5%), 23F (9,6%), 1 (9%), 6B (9%), 19F (7,1%) e 6A (6,2%) (Castañeda et al, 1997). Na Argentina, por sua vez, em 505 amostras de pneumococo isoladas de fluidos estéreis, os sete mais frequentes foram: 14, 5, 1, 6A/6B, 7F, 9V, 19F (Rossi et al, 1997). No Uruguai, Hortal et al obtiveram 182 amostras, e os sorotipos mais frequentes foram, em ordem decrescente: 14, 5, 1, 6B, 3, 7F, 19A (Hortal et al, 1997).

Brandileone et al, descreveram os dados de cepas isoladas em crianças com doença invasiva em Recife, Belo Horizonte e São Paulo, no período de 1993 a 1996. Os principais sorotipos envolvidos em doença invasiva foram o 1, 5, 6A, 6B, 9V, 14, 19F, 19A e 23F, responsáveis por 77,7% de todas as cepas isoladas de crianças com doença invasiva por pneumococos (Brandileone, 1997).

Os sorotipos mais freqüentemente resistentes à penicilina são também aqueles mais freqüentemente causadores de doença invasiva em crianças. A prevalência de cepas resistentes de acordo com os sorotipos varia de acordo com diversos fatores, incluindo a faixa etária e a região geográfica ^(Evans, 1963). Nos países onde foram identificadas cepas resistentes aos antimicrobianos, os tipos 14 e 23F (mais freqüentemente envolvidos em casos de meningite), e mais recentemente o sorotipo 19A, apresentam os mais elevados índices de resistência às penicilinas, ^(Brandileone, 1997; American academy of pediatrics, 2009).

No Brasil, os nove sorotipos de pneumococo mais prevalentes entre as cepas invasivas (isoladas de líquidos normalmente estéreis), são o 1, 3, 5, 6 A, 6B, 14, 18C, 19F e 23F. Os sorotipos prevalentes em crianças menores de 5 anos são: 1, 5, 6 A, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. Além disso, entre essas mesmas cepas invasivas, a resistência à penicilina tem aumentado ano a ano. Esta resistência é mais prevalente entre as cepas isoladas de crianças até 4 anos de idade. Os sorotipos associados à resistência à penicilina são o 6A, 6B, 14, 19F, 19 A e 23F. Entre as cepas isoladas de casos de meningites, a resistência à cefalosporina de terceira geração encontra-se em percentual baixo, aproximadamente 2,5%. No estado de São Paulo as cepas altamente resistentes à penicilina pertencem aos sorotipos 14 (60%) e 23F (40%), e são encontradas com maior freqüência em crianças menores de 2 anos ^(Carvalhanas et al, 2005).

Ainda com relação às meningites pneumocócicas, há também o estudo de Berezin et al, em que foram avaliados pacientes entre 1 mês e quinze anos de idade, com meningite pneumocócica comprovada, atendidos em dois hospitais da cidade de São Paulo (Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e Instituto de Infectologia

Emílio Ribas), no período de 1994 a 1999. Foi observada elevada taxa de infecção por cepas de sensibilidade intermediária à penicilina (36%), porém nenhuma das cepas apresentava resistência plena à penicilina. Entre as cepas com resistência intermediária à penicilina, não houve resistência ao cloranfenicol, ceftriaxona, vancomicina ou eritromicina, e 35% eram resistentes também ao sulfametoxazol-trimetoprim. Os sorotipos mais prevalentes (6B, 14, 23F, 19F, 6A, 4), foram também os que mais freqüentemente apresentaram susceptibilidade reduzida à penicilina (Berezin et al, 1996).

1.1.2.1 - Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente

Desde 1984, encontra-se disponível uma vacina que contém 23 diferentes polissacarídeos capsulares pneumocócicos (Høiby et al, 1996). A vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente é composta de 25µg de cada um dos 23 antígenos polissacarídicos capsulares purificados de pneumococos (sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F). Existe ainda proteção contra sorotipos adicionais, sorologicamente relacionados aos sorotipos incluídos na vacina como, por exemplo, o sorotipo 6A. Tais sorotipos são responsáveis por 88% dos casos de bacteremia e meningite na população adulta, e quase 100% dos casos de bacteremia e meningite na população pediátrica (Butler et al, 1999).

Os antígenos polissacarídicos capsulares dos pneumococos induzem anticorpos sorotipo-específicos que estimulam a opsonização. A fagocitose dependente do sistema complemento e a morte dos pneumococos pelos leucócitos e outras células fagocíticas. Os níveis de anticorpos contra os polissacarídeos pneumocócicos, medidos por radioimunoensaio ou ELISA (“*enzyme-linked immunosorbent assay*”), começam a

aumentar a partir de uma semana após a vacinação, e mantém-se elevados por cerca de 5 anos em adultos saudáveis (Nesin et al, 1998).

No entanto, por sua natureza polissacarídica, leva a uma resposta imunológica do tipo T - independente, o que faz com que seja de baixa imunogenicidade em crianças abaixo de dois anos, faixa etária em que se concentra a maior incidência de bacteremia e meningite pneumocócicas (Austrian, 1981; Butler, 1997; American academy of pediatrics, 2009). Além disso, requer doses de reforço cada 5 anos. Os níveis de anticorpos declinam mais rapidamente em alguns grupos, como os idosos e pessoas com doenças crônicas (Butler et al, 1999). A resposta imune pode não ser consistente contra todos os 23 sorotipos contidos na vacina, e a magnitude da resposta entre os indivíduos vacinados varia de forma ampla (Go et al, 1996). Fatores genéticos podem desempenhar um papel importante na resposta aos antígenos polissacarídicos. Os níveis de anticorpos correlacionados à proteção contra a doença pneumocócica ainda não foram completamente definidos. Além disso, a quantificação dos níveis de anticorpos não leva em conta a atividade funcional dos anticorpos produzidos. Métodos laboratoriais para a avaliação funcional da resposta imune à vacinação, como a atividade opsonofagocítica e a avidéz dos anticorpos pelos antígenos pneumocócicos, podem vir a ser opções melhores para definir a qualidade da resposta imune, quando comparados à simples dosagem de anticorpos séricos (Butler et al, 1999).

Apesar dos benefícios já descritos, a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente é pouco utilizada. Recentemente, a prevenção da doença pneumocócica pela vacinação tem sido cada vez mais importante devido à emergência e disseminação de cepas de pneumococos resistentes aos diversos antimicrobianos (Butler et al, 1999).

Alguns estudos clínicos e epidemiológicos têm identificado fatores associados a um risco elevado de doença pneumocócica e morte, e os indivíduos com esses fatores devem ser especificamente vacinados. O Comitê de Práticas de Imunização do Centers for Disease Control and Prevention (CDC - Atlanta – E.U.A.) e o Programa Nacional de Imunizações do Ministério da Saúde (PNI – MS) recomendam que seja administrada a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente às pessoas com risco elevado de infecções pneumocócicas graves: idosos acima de 65 anos, e crianças maiores de 2 anos (ou adultos) com elevado risco de doença invasiva pneumocócica devido à presença de doença crônica (Centers for Disease Control and Prevention, 2006; Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, 2009).

É indicada ao menos 1 vez a revacinação 5 anos após a primeira dose em pessoas com elevado risco de doença pneumocócica e naqueles em que houve rápido declínio nos níveis de anticorpos. Além disso, pacientes vacinados antes dos 65 anos de idade devem receber uma segunda dose a partir de 65 anos, desde que haja um intervalo de ao menos 5 anos entre a primeira e segunda dose. Reações no local da injeção (dor e eritema) são mais frequentes em adultos revacinados e, mesmo assim, são raras, leves e autolimitadas. Reações graves à revacinação são muito raras após 5 ou mais anos da primeira dose (Centers for Disease Control and Prevention, 2006; Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”, 2009).

1.1.2.2 - Vacinas pneumocócicas conjugadas

A prevalência de doença pneumocócica é maior nos dois primeiros anos de vida, idade em que a vacina pneumocócica polissacarídica não é eficaz. Foram, então, desenvolvidas vacinas pneumocócicas conjugadas, em que os polissacarídeos

capsulares são covalentemente ligados a uma proteína carreadora (Butler, 1997; Butler et al, 1999).

A conjugação dos antígenos polissacarídicos capsulares com proteínas pode melhorar a imunogenicidade da vacina pneumocócica em crianças menores de dois anos, por permitir uma resposta imunológica do tipo T-dependente (Browne et al, 1984; Butler, 1997; Cohen, 1997; Butler et al, 1999). Além disso, há indução da produção de linfócitos B de memória, que é intensificada pelo “efeito *booster*”, caracterizado pelo aumento rápido e dramático nos níveis séricos de anticorpos em doses subseqüentes da vacina (Ahman et al, 1996; Obaro et al, 1997; Ahman et al, 1998). Essa estratégia levou ao desenvolvimento de vacinas conjugadas contra o Hib, que são seguras e eficazes em crianças menores de 2 anos. O uso das vacinas conjugadas contra o Hib levou a uma redução significativa na incidência de doença invasiva por esse agente, bem como da colonização pelo Hib em crianças (Cohen, 1997; Jacobs, 1997; Asociación Española de Pediatría, 1997; Bricks, 1998; Butler et al, 1999).

Com base na experiência adquirida com a vacina conjugada contra o Hib, tem sido desenvolvidas, ao longo do tempo, vacinas conjugadas pneumocócicas, em que a conjugação dos antígenos polissacarídicos pneumocócicos a um carreador protéico é capaz de a doença invasiva pneumocócica em lactentes.

Vários estudos têm demonstrado que as vacinas pneumocócicas conjugadas são capazes de induzir a produção de anticorpos específicos no sangue e em secreções mucosas em níveis adequados, considerando-se níveis protetores valores $\geq 1,3 \mu\text{g/ml}$ (Korkeil et al, 2000), bem como desencadear uma resposta imunológica adequada mesmo em crianças acima de 2 anos, com infecções pneumocócicas de repetição, que não responderam adequadamente à vacina polissacarídica (Austrian, 1981; Sorensen, 1998; Butler, 1999; Barry, 1999). As vacinas conjugadas são capazes, também, de reduzir a colonização da

nasofaringe por *S. pneumoniae*, fato que não ocorre com a vacina polissacarídica (Austrian, 1964; Austrian, 1981.; Dagan et al, 1996; Mbelle et al, 1999).

Um obstáculo a essa proposta é a existência de pelo menos 92 sorotipos de *S. pneumoniae*. Não parece que seja possível incluir um grande número de antígenos em uma vacina conjugada, o que significa que os indivíduos vacinados continuariam susceptíveis aos sorotipos não incluídos na vacina (Butler, 1999).

A primeira vacina pneumocócica conjugada licenciada nos EUA, no ano 2000, foi a vacina pneumocócica heptavalente (PCV-7), composta de polissacarídeos dos antígenos capsulares dos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F de *S. pneumoniae*, conjugados individualmente com a proteína diftérica CRM₁₉₇ (Centers for Disease Control and Prevention, 2000; Pediatrics, 2000).

No entanto, existem diferenças substanciais quanto aos sorotipos que mais comumente causam doença invasiva, de acordo com a diversidade geográfica, bem como ao longo do tempo. Conseqüentemente, uma vacina heptavalente baseada nos sorotipos mais prevalentes entre as crianças de um país pode não ser apropriada para crianças de outra parte do mundo (Butler, 1999). Esses sete sorotipos vacinais, que na ocasião eram os mais freqüentes nos EUA, respondiam por apenas 50% dos isolados de sangue e líquido de crianças maiores e adultos naquele mesmo país (Butler, 1995). Tem sido importante, então, a determinação dos principais sorotipos causadores de doença invasiva em uma determinada região, e também ao longo do tempo, para que possam ser desenvolvidas vacinas compostas por seus antígenos, e, conseqüentemente, eficazes na população alvo (Butler, 1997).

O conhecimento da proteção conferida pela vacina pode levar a mudanças importantes no manejo de crianças com doença pneumocócica, com conseqüente

redução da necessidade de procedimentos laboratoriais diagnósticos, hospitalizações e uso empírico de antimicrobianos. Pelo fato de os sorotipos contidos na vacina serem os mesmos que mais freqüentemente exibem resistência antimicrobiana em todo o mundo (principalmente os sorotipos 6B, 9V, 14, 19F e 23F), pode haver também diminuição do uso de antibióticos de largo espectro, pois a ocorrência de pneumococos resistentes aos antibióticos torna mais complicada a decisão sobre esquemas terapêuticos, além de aumentar a possibilidade de tratamentos ineficazes e aumentar os custos relacionados ao tratamento ^(Schrag et al, 2000). Nos E.U.A, em 1998, 24% das cepas isoladas de doenças pneumocócicas invasivas eram resistentes à penicilina, e, destas, 78% eram compostas pelos 5 sorotipos mencionados acima (6B, 9V, 14, 19F e 23F) ^(Whitney et al, 2000).

Por esta associação entre sorotipo e resistência antimicrobiana, as vacinas pneumocócicas conjugadas tornam-se também úteis na redução da incidência de doenças causadas por cepas resistentes ^(Kyaw et al, 2006). Atualmente, a vacina pneumocócica 7-v conjugada está indicada para crianças até 9 anos, com uma cobertura potencial estimada entre 60% e 75% sobre as cepas invasivas isoladas no Brasil.

No entanto, apesar do sucesso incontestável da vacina pneumocócica 7-v conjugada, a carga global de doença pneumocócica continua alta, o que pode ser parcialmente explicado pelo fato de a vacina conferir imunidade contra poucos sorotipos capsulares, ao mesmo tempo em que os sorotipos vacinais estão cedendo lugar aos sorotipos não-vacinais, fenômeno este conhecido como “*replacement*”.

Com o objetivo de aumentar a cobertura vacinal, foi recentemente licenciada uma nova vacina contra 10 sorotipos pneumocócicos, conjugada com a proteína D do

Haemophilus influenzae não-tipável (NTHi). Esta vacina contém os sorotipos 1, 5 e 7F, além dos sorotipos contidos na vacina heptavalente. Até o momento foi licenciada em mais de 40 países para a prevenção de doença pneumocócica invasiva e otite média aguda pneumocócica em crianças. Tem se mostrado imunogênica em lactentes após um esquema primário de 3 doses, e com um perfil de segurança comparável ao da vacina heptavalente. Supõe-se, também, que ofereça proteção contra otite media aguda causada pelos NTHi, embora este dado ainda não esteja bem definido (Prymula R et al, 2009).

Além da vacina pneumocócica 10-v conjugada, foi também licenciada recentemente uma nova vacina pneumocócica conjugada, porém com maior cobertura: 13 sorotipos vacinais (PCV-13). Esta vacina foi aprovada para uso em crianças de seis semanas a 71 meses de idade, em substituição à vacina heptavalente, pois como ambas são conjugadas com o mesmo carreador protéico (CRM₁₉₇), os dados de eficácia, segurança e custo-efetividade são semelhantes, havendo a vantagem do maior número de sorotipos. Além dos sorotipos contidos na vacina heptavalente, a PCV-13 também contém os sorotipos 1, 3 5, 6A, 7F e 19A. O Grupo de Estudos em Vacinas Pneumocócicas do *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) recomenda o seu uso como vacinação de rotina para todas as crianças entre 2 e 59 meses de idade, para crianças entre 60 e 71 meses de idade com maior risco de doenças pneumocócicas, e também para crianças que receberam previamente uma ou mais doses da vacina heptavalente (Bryant et al, 2010; Centers for disease Control and Prevention, 2010).

1.1.2.3 - Eficácia e efetividade das vacinas pneumocócicas conjugadas

Eskola et al ^(Eskola et al, 2001) realizaram estudo de coorte, randomizado, duplo-cego, de dezembro de 1995 a março de 1999, para avaliar a eficácia da vacina pneumocócica conjugada ao toxóide diftérico CRM₁₉₇, composta pelos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F. A vacina pneumocócica heptavalente conjugada levou a uma redução de 6% no número total de episódios de otite média aguda, independentemente do agente etiológico e reduziu em 57% a incidência de otite média aguda pneumocócica pelos sorotipos incluídos na vacina, embora a eficácia tenha variado com o sorotipo (25% para o sorotipo 19F e 84% para o sorotipo 6B).

No entanto, o estudo de maior impacto foi o de Black et al, em que a vacina pneumocócica heptavalente conjugada ao toxóide diftérico CRM₁₉₇ foi administrada a 37.868 crianças aos 2, 4, 6 e 12-15 meses de idade, no período de outubro de 1995 a agosto de 1998, na Califórnia – EUA. Foi observada uma redução de 89,1% em todos os casos de doença invasiva pneumocócica, o que é muito significativo, considerando-se que os sete sorotipos contidos na vacina (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) eram responsáveis por aproximadamente 85% dos casos de doença pneumocócica na infância, e espera-se que haja reação cruzada com outros sorotipos que partilham antígenos com os sorotipos da vacina (tais como 6A, 9N, 18B, 19A e 23A) ^(Black et al, 2000).

No estudo de Berezin et al, já citado anteriormente, os sorotipos de *S. pneumoniae* mais frequentemente causadores de meningite, eram também os que apresentavam maior taxa de resistência intermediária à penicilina, e estavam incluídos na vacina heptavalente conjugada. De acordo com este estudo, a vacina

heptavalente seria efetiva na prevenção de 70% das meningites pneumocócicas na cidade de São Paulo ^(Berezin et al, 1996).

De acordo com dados de Brandileone et al, em 1997, os sorotipos 1 e 5 representavam 28% das ocorrências de doença invasiva por pneumococo nas 5 regiões do Brasil. Estes sorotipos não estavam representados na vacina pneumocócica heptavalente conjugada. Por outro lado, os sorotipos incluídos na vacina (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) eram responsáveis por 57,7% das doenças pneumocócicas invasivas no Brasil na mesma ocasião, incluindo os sorotipos 6A e 19A, em que pode haver imunidade cruzada com os sorotipos 6B e 19F. O grau de proteção proporcionado por essa vacina, no final do século XX e início do século XXI não foi considerado muito elevado para o Brasil, e, portanto, sendo necessário o desenvolvimento de novas vacinas conjugadas com perfis sorotípicos mais ampliados ^(Brandileone et al, 1997).

Devido ao seu grande impacto na saúde pública, bem como ao perfil de segurança e efetividade da vacina pneumocócica heptavalente conjugada, a Organização Mundial da Saúde considera que a sua introdução nos programas nacionais de imunizações seja uma prioridade em saúde pública. Esta recomendação está de acordo com o quarto objetivo do milênio do Programa de Desenvolvimento das Nações Unidas (UNDP) para reduzir a mortalidade infantil em 2/3 até 2015. Até o momento, esta vacina foi incluída no programa nacional de imunizações de diversos países ^(Black, 2000; Black, 2002; OMS1, 2009).

1.1.2.4 - Custo-efetividade das vacinas pneumocócicas conjugadas

Após a introdução da vacina pneumocócica heptavalente conjugada (PCV7), nos E.U.A., ocorrida no ano 2000, e licenciada para todas as crianças entre 2 e 23

meses de idade ^(Centers for Disease Control and Prevention, 2000; Pediatrics, 2000), houve uma redução significativa na incidência de doença pneumocócica invasiva, tanto em crianças vacinadas quanto em crianças maiores (não vacinadas) e adultos, fato que denota que a vacina também é capaz de conferir efeito de rebanho ^{(Whitney et al, 2003; Grijalva et al, 2007; Talbot et al, 2004).}

Felizmente, o efeito rebanho não tem sido verificado somente em pessoas maiores de 23 meses, mas também em recém-nascidos e lactentes jovens, pequenos demais para ser vacinados. Em 2006, foi realizado um estudo populacional prospectivo, que incluiu lactentes entre 0 e 90 dias de vida, em 8 estados americanos em que há vigilância laboratorial ativa para infecções pneumocócicas, no período de 01 de junho de 1997 a 30 de junho de 2004. Os resultados deste estudo mostraram que a taxa média de doença pneumocócica invasiva, nesta população, foi reduzida em 40% após a introdução da PCV-7, principalmente no que diz respeito a doença causada pelos sorotipos contidos na vacina (redução de 7.3-95% CI, 5.3-10.1- a 2.4 - 95% CI, 1.6-3.8; $P \leq 0.001$ - por 100 000 nascidos vivos), enquanto as taxas de doença causada por sorotipos não contidos na vacina permaneceu estável ($P=0.55$) ^{(Poehling et al, 2006).}

O uso rotineiro da vacina PCV-7 nos EUA também resultou em redução do número de casos de doença invasiva por pneumococos penicilino-resistentes, pois os sorotipos vacinais representavam os que mais freqüentemente causavam doença invasiva e também os que apresentavam resistência antimicrobiana com maior freqüência. De acordo com o estudo de Kyaw et al, as taxas de doença pneumocócica invasiva causada por cepas resistentes aos antimicrobianos diminuíram consideravelmente após a introdução da vacina PCV-7 no calendário vacinal

americano (queda de 57% entre os anos de 1999 e 2004; 95% IC=55-58%). Esta queda foi ainda mais importante entre crianças menores de 2 anos de idade, caracterizada por um declínio de 81% (95% IC= 80-82%). Devido ao efeito rebanho, houve queda também em indivíduos com idade maior ou igual a 65 anos (declínio de 49%). A taxa de doença por cepas resistentes representadas por sorotipos contidos na vacina foi reduzida em 87%; no entanto, foi verificado um maior número de casos de doença pneumocócica invasiva pelo sorotipo 19A, não incluído na vacina. Atualmente este sorotipo é considerado um dos mais importantes causadores de doença invasiva pneumocócica penicilino-resistente, e felizmente, é contemplado pela nova vacina PCV-13 (Kyaw et al, 2006).

Muitos países europeus, incluindo a Noruega, a Holanda, o Reino Unido, e a Dinamarca, incluíram a vacina PCV-7 em seus Programas Nacionais de Imunização, e já demonstraram que a vacina tem sido custo-efetiva em seus países (McIntosh et al, 2003; Wisloff et al, 2006).

Um dos primeiros estudos europeus a demonstrar que a vacina PCV-7 é custo-efetiva foi o estudo de Wisløff T et al, que estimou os custos e conseqüências à saúde relacionados à inclusão da vacina PCV-7 no Programa de Vacinação Infantil da Noruega, considerando o efeito rebanho. Os autores desenvolveram um modelo simulado, com base em dados de risco de doença pneumocócica invasiva na Noruega, dados de eficácia vacinal observados em ensaios clínicos realizados em outros países e ajustados para as diferenças quanto aos sorotipos locais, e dados do custo da vacina e qualidade de vida para pacientes com seqüelas relacionadas à doença pneumocócica. O estudo mostrou que, considerando os custos indiretos relacionados à doença pneumocócica, a vacinação em massa é capaz de reduzir

custos e proporcionar ganhos em anos de vida, seja usando o esquema de 4 doses (3 doses mais 1 reforço aos 12 meses) ou usando o esquema de 3 doses (2 doses mais 1 reforço aos 12 meses). No entanto, de acordo com as diretrizes do governo Norueguês, o esquema de 3 doses (duas doses mais um reforço aos 12 meses) é o considerado custo-efetivo, com base no custo adicional representado pelo esquema de 4 doses. O estudo foi desenvolvido no ano de 2004, e, no outono de 2005 o governo Norueguês decidiu incluir a vacina PCV-7 no calendário vacinal, utilizando-se destes resultados no processo de tomada de decisão ^(Wisløff et al, 2006).

Bergman et al desenvolveram um estudo que tinha como objetivo avaliar a projeção dos benefícios à saúde, dos custos, e da relação custo-efetividade de um programa de vacinação com a vacina PCV-7 na Suécia, incluindo o efeito rebanho. Para isso, foi utilizada uma coorte hipotética, simulada, com base na expectativa de vida do país. Os resultados mostraram que a vacinação de 1 coorte poderia prevenir potencialmente 9 casos de meningite pneumocócica, 22 casos de sepse por pneumococo, 509 casos de pneumonia que poderiam requerer hospitalização, 7.812 casos de otite média aguda, e 2,7 fatalidades, entre crianças de 0 a 4 anos; além disso, poderia também prevenir potencialmente 6 episódios de meningite pneumocócica em 167 casos de sepse por pneumococo em adultos. Com relação aos custos diretos, a PCV-7 poderia potencialmente economizar €98 por pessoa, com base nos episódios infecciosos e complicações evitadas ^(Bergman et al, 2008).

No Brasil, com o objetivo de comparar custos e benefícios do uso da vacina heptavalente conjugada com a política de não vacinação, Vespa e colaboradores desenvolveram um estudo que avaliou a questão tanto do ponto de vista do sistema de saúde quanto do ponto de vista da sociedade. Para isso, foram utilizados dados de

fontes já estabelecidas, para estimar a incidência e mortalidade por doença pneumocócica invasiva e não-invasiva (pneumonia e otite média aguda), para uma coorte hipotética de crianças de 0 a 5 anos. Foi estimado, então, que um programa de vacinação universal seria capaz de evitar 1047 casos de doença pneumocócica invasiva, 58.226 casos de pneumonia, e 209.862 casos de otite média aguda. Ainda mais: considerando o efeito rebanho, o programa seria capaz de prevenir 1,3 milhões de casos de doença pneumocócica, e mais de 7.000 mortes relacionadas ao pneumococo. Considerando o preço unitário da vacina de R\$ 51.12 (US\$26.35), haveria um custo anual de cerca de R\$ 4 289 (US\$2,211) por “*disability-adjusted life years (DALYs)*” evitados, sem considerar o efeito rebanho, o que faz com que a vacinação universal seja considerada como potencialmente custo-efetiva (Vespa et al, 2009).

1.2 - Economia e Saúde

A economia da saúde foi definida como uma disciplina específica, pela primeira vez, em 1958. No entanto, passou a ser oficialmente reconhecida como área específica do conhecimento em 1963, com o artigo de Kenneth Arrow sobre as especificidades do mercado de cuidado médico, com base na economia do bem-estar, em que os custos e benefícios em saúde estão inseridos (Mushkin et al, 1958; Valentim, 2009).

A avaliação econômica em saúde surgiu, posteriormente, como uma área de expressão da economia da saúde, como consequência do próprio desenvolvimento da análise de custo-benefício, sendo a construção da análise de custo-efetividade e custo-utilidade uma especificidade da área da saúde, pois há ainda uma resistência

em transformar valores de saúde em termos monetários (Sugden et al, 1978; Williams, 1993; Weinstein et al, 1997; Brouwer et al, 2008; Valentim, 2009)

O objetivo principal da avaliação econômica em saúde é a análise comparativa de intervenções ou estratégias em saúde (tecnologias, serviços ou programas), em termos de seus custos e conseqüências, para promover o uso racional de recursos destinados à saúde, contribuindo para a eficiência alocativa desses recursos. (Valentim, 2009; Drummond et al, 1997)

O “custo”, então, é parte da avaliação econômica em saúde, sendo um componente também considerado como instrumento de tomada de decisão em saúde, frente a outros dados, como eficácia, efetividade e segurança de um dado serviço, programa ou tecnologia a ser inseridos (Valentim, 2009)

As estimativas de custo são uma etapa importante para as avaliações econômicas em saúde, como os estudos de custo-efetividade e custo-utilidade, para que seja possível analisar as recomendações de inclusão de novas tecnologias (por exemplo, novas vacinas). No entanto, as estimativas de custo ainda são consideradas um desafio, por questões metodológicas gerais e específicas de nosso país, particularmente relacionadas às articulações complexas do sistema de informações do Sistema Único de Saúde/SUS (DATASUS, 2009; Valentim, 2009)

Como em todo processo de escolha, o método a ser utilizado para a estimativa de custos em um determinado estudo pode variar entre opções com maior detalhamento e coerência metodológica e a viabilidade de dados e tempo para essas estimativas. Ainda não há um consenso com relação ao melhor método de estimativa de custos, e o que se observa é uma grande variação dos métodos usados nos estudos publicados (Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009)

O número de estudos econômicos em saúde vem aumentando significativamente nos últimos vinte anos, e esse interesse reflete a preocupação mundial com a elevação dos custos em saúde, a pressão sobre os gestores com relação à alocação dos recursos, e que, em contrapartida, sofrem a pressão dos produtores (indústria) em ter seus produtos incorporados aos sistemas de saúde (Gold et al, 1996; OMS, 2003)

No Brasil, os estudos relacionados à economia em saúde começam a ser um dos elementos importantes no processo de incorporação de novas tecnologias, embora ainda de modo incipiente (Novaes, 2000; Brasil, 2007).

No setor saúde, observa-se que a incorporação e utilização de novas tecnologias tende a ser cumulativa, e não substitutiva, como em outras áreas. Esta peculiaridade é considerada como um dos principais fatores para a elevação dos custos com saúde (Ministério da Saúde, 2007; Newhouse, 1992).

1.2.1 - Custos em Saúde

Os custos refletem o funcionamento da economia na qual se insere um determinado serviço, programa ou tecnologia em saúde. Em outras palavras, expressam a estrutura organizacional de um determinado sistema de saúde, suas respectivas práticas e condutas locais, remunerações, etc. A mensuração de custos referentes ao tempo do paciente e/ou cuidador, que constituem custos sociais, apresenta, por sua vez, peculiaridades relacionadas ao mercado de trabalho em análise (Valentim, 2009).

O custo pode ser definido, conceitualmente, de duas maneiras: o custo contábil e o custo econômico. O custo contábil reflete a medida dos custos para fins de planejamento financeiro e relatórios de contabilidade de um determinado serviço de saúde. Por sua vez, o custo econômico é baseado no custo de oportunidade, ou seja, o

custo decorrente de uma escolha em função dos benefícios sacrificados de escolhas alternativas, ou ainda, pela melhor alternativa de uso do recurso disponível, quase sempre escasso (Mogyorosy et al, 2005).

O conceito de custo de oportunidade, ou custo alternativo, surgiu com a segunda geração de economistas da escola austríaca, e transformou o custo de produção em um custo psicológico subjetivo. A determinação de custo, que até então tinha seu foco na produção, e utilizava somente parâmetros técnicos, passou a ter foco na utilidade, introduzindo parâmetros subjetivos. Por essa ótica, o valor de uma mercadoria é o valor das mercadorias que foram deixadas de lado. Assim, o processo de escolha do agente considera as alternativas de escolha na economia como um todo, de modo que a perspectiva para o custo econômico seja da sociedade, o que faz com que seja o mais recomendado para as estimativas de custos em saúde (Brue, 2005).

Os custos econômicos e contábeis podem, também, ser classificados como custos explícitos e implícitos. Os custos explícitos são representados pela quantia desembolsada no período de análise. Já os custos implícitos correspondem ao consumo de recursos que excedem o período de análise, e incluem custos não-monetários (Cyrillo et al, 1998; Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009).

Os custos contábeis, com base em custos históricos, de aquisição (custo de financiamento menos depreciação), não levam em conta o custo implícito existente depois do período contábil de prédio e equipamentos, por exemplo. Em contrapartida, os custos econômicos consideram o valor corrente de mercado e incluem os custos implícitos, bem como custos de itens não comerciais, como, por exemplo, o cuidado informal (nesse caso, aplica-se um preço equivalente à possível

renda que esse cuidador teria se estivesse inserido no mercado de trabalho formal)

(Cyrillo et al, 1998; Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009)

A utilização de conceito de custo econômico, ao incluir custos explícitos e implícitos, torna as estimativas de custos maiores, quando comparadas aos casos em que é utilizado somente o conceito de custo contábil. Por sua vez, o custo econômico é o único possível quando não há custos contábeis para itens de custos (Cyrillo et al, 1998; Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009)

A estimativa de custo econômico apresenta ainda dificuldades inerentes ao mercado de saúde, em que existem, por exemplo, segmentos oligopolizados, como é o caso da indústria farmacêutica produtora de vacinas. O custo de oportunidade, por sua vez, pode diferir do preço de mercado na existência de externalidades e/ou bens públicos. Existem ainda distorções por intervenções governamentais (como impostos, por exemplo) e a imprevisibilidade do preço de mercado (Fiúza et al, 2001; Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009).

Como o custo de oportunidade reflete o valor alternativo de recursos, para que possa ser feito seu cálculo deve-se conhecer a utilidade agregada de todos os indivíduos na sociedade, e isto para cada alternativa possível, em cada contexto. Todas essas dificuldades tornam o seu cálculo muito difícil e pouco prático (Brue, 2005; Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009).

Por todas essas dificuldades, peculiares à área da saúde, as estimativas de custos ficam condicionadas a diferentes componentes do mercado, que comprometem o uso de preço de mercado como equivalente do custo de oportunidade. Por isso, ao desenvolver um estudo de custo na área da saúde, deve-se analisar cada item de custo, ponderando a validade da utilização de preços de mercado e, alternativamente,

custos contábeis como representantes dos custos de oportunidade. Esta representatividade deve respeitar o objetivo do cálculo de custo (ou custeio), a perspectiva do estudo, o tipo e complexidade do serviço de saúde em análise, a precisão requerida, a capacidade de generalização e representatividade, a consideração do método de custo contábil usado pela instituição (quando existir), a disponibilidade de dados válidos e confiáveis, a viabilidade de mensuração dos custos, que depende das informações presentes, e o número e variações das diferentes atividades do serviço (Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009).

1.2.2 - Estudo de custo de doença

Os estudos de custo de doença (Cost-of-illness Study - COI) têm como objetivo estimar o impacto econômico total (custo) relacionado a uma doença ou condição de saúde sobre a sociedade. Para isso, podem ser estimados os custos diretos, caracterizados por custos médicos e não-médicos relacionados à doença, bem como os custos indiretos, associados à perda de produtividade devido à morbidade e/ou à mortalidade prematura (Haddix et al, 1996). Além disso, esta forma de estudo não aborda questões em relação à eficiência do tratamento (Drummond et al, 1997; Koopmanschap et al, 1999; Smith et al, 2009).

Os custos diretos referem-se àqueles recursos cujo consumo é totalmente atribuível ao uso da intervenção de cuidados à saúde em questão. Incluem recursos tais como bens físicos, trabalho e tempo (Drummond et al, 1997; Koopmanschap et al, 1999; Smith et al, 2009). São os recursos gastos na assistência à saúde ou nas ações de prevenção (Haddix et al, 1996). Incluem os custos hospitalares e de outros serviços de saúde, honorários médicos e de outros profissionais de saúde envolvidos, medicamentos, equipamentos, pesquisas médicas, e atividades administrativas (Moore et al, 1993; Chan et al,

¹⁹⁹⁶). São incluídos também os cuidados gerados por eventuais efeitos adversos, desde que relacionados à doença em questão, e os custos relacionados ao transporte do paciente para a unidade de saúde. A duração do consumo do recurso, ou seja, o período de ocorrência dos custos diretos dependerá da característica da intervenção, podendo ser pontual no tempo ou para o resto da vida do indivíduo ^(Gold et al, 1996).

Os custos indiretos estão associados à atividade econômica perdida (isto é, o valor do produto perdido para a economia, devido ao fato de que as pessoas estão doentes demais para trabalhar, ou morreram prematuramente), seja essa atividade paga ou não. São calculados usando-se o método do capital humano (o método mais comum) ou o método do atrito de custo. Os custos diretos e indiretos são tipicamente apresentados em termos monetários ^(Drummond et al, 1997; Koopmanschap et al, 1999; Smith et al, 2009).

O custo de aluguéis, material de escritório, segurança, etc, são classificados por alguns autores como custos indiretos, mesmo quando utilizados no tratamento médico de uma determinada doença ^(Cyrillo et al, 1998). No entanto, no que se refere à nomenclatura utilizada para avaliação econômica de tecnologia em saúde o termo custo indireto se refere aos custos de perda de produtividade de trabalho ^(Drummond et al, 1997; Koopmanschap et al, 1999; Smith et al, 2009).

Os custos intangíveis referem-se à dor e ao sofrimento imposto pela doença e ao seu tratamento, e é tipicamente mais difícil de quantificar em termos monetários ^(Drummond et al, 1997; Koopmanschap et al, 1999; Smith et al, 2009). Apesar de ter sua inclusão recomendada, praticamente não é utilizado nos estudos de custo de doença, por ser difícil de ser mensurado ^(Beutels et al, 2003).

1.2.2.1 - Cálculo dos custos

O cálculo dos custos (custeio) pode ser feito por dois métodos, de acordo com o objetivo a que se propõe: o método de absorção e o método marginal. O método de absorção inclui todos os custos fixos e variáveis, enquanto a análise marginal inclui apenas os custos variáveis e de curto-prazo, pois considera que os custos fixos não são alterados. No entanto, para análise de longo prazo, os custos médios podem ser usados como representantes dos custos marginais de longo prazo, visto que o futuro é incerto (Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009).

Outro fator que interfere na estimativa de custos é a característica do serviço de saúde em análise, devido à possibilidade de economias de escala e escopo. As fontes de economias de escala são economias específicas de produto (aprendizado) e economias específicas de planta. As economias específicas de produto ocorrem por especialização de fatores de produção (dinheiro, mão-de-obra) e por efeito da curva de aprendizado, o que leva ao fato de que, em longo prazo, os custos médios tendem a declinar, devido ao aumento da eficiência técnica. As economias de escala específicas de planta estão relacionadas à capacidade de um hospital com relação aos custos fixos, em que, quanto maior for a ocupação do hospital, mais diluídos são os custos fixos, e menores são os custos unitários. As economias de escopo são o resultado de economias de produção conjunta de produtos ou serviços; como os hospitais são organizações que oferecem diversos produtos diferentes, podem apresentar economias de escopo (Mogyorosy et al, 2005; Valentim et al, 2009).

Existem três elementos principais a ser considerados nas estimativas de custos: a identificação e classificação dos itens de recursos, a mensuração das quantidades de uso de recursos (como, por exemplo, por prontuários médicos), e a aplicação de

custos unitários aos respectivos itens de consumo. Esses três elementos estão diretamente relacionados ao objetivo do cálculo dos custos e à definição do serviço de saúde em análise (Drummond et al, 1997; Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009).

1.2.2.2 - Identificação e classificação dos itens de recursos

A identificação dos itens de recursos pode ser realizada com base na descrição detalhada do manejo clínico (de acordo com diretrizes clínicas, por exemplo), ou a partir de revisão bibliográfica, ou ainda com base em entrevistas e consultas com especialistas. A partir de então, esses recursos, já identificados, devem ser classificados de forma a refletir o sistema de custeio adotado, como, por exemplo, classificá-los como custos fixos, variáveis, etc. Nesta etapa, a doença em questão, os procedimentos diagnósticos e terapêuticos e os profissionais envolvidos determinarão a composição dos custos, principalmente no que diz respeito aos custos diretos (Drummond et al, 1997; Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009).

1.2.2.3 - Mensuração das quantidades de uso de recursos

Existem três métodos utilizados para medir a quantidade de uso de recursos: o *micro-costing* (ou *bottom-up*), o *gross-costing* (ou *top-down*), e o misto; cada um desses métodos apresenta vantagens e desvantagens. O método do *micro-costing* oferece um alto grau de detalhamento, porém com menor grau de generalização, pois reflete as características da amostra, como pacientes e instituições. Pode ter como fonte de dados questionários, entrevistas, ou ensaios clínicos (Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009).

Por sua vez, o *gross-costing* pode ser simples e transparente, abrangendo variabilidade regional e institucional (validade externa), quantificando os custos

correspondentes a componentes agregados. Os dados são obtidos a partir de bancos de dados administrativos, inicialmente coletados para outros fins (Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009).

O método misto combina o *micro-costing* e o *gross-costing*, utilizando este último quando não há dados suficientes para realizar o *micro-costing*. Este método misto é o mais freqüentemente adotado em estudos de custo-de-doença, análise de custos, estudos de custo-efetividade, e também é o adotado pelo Manual de Custeio do National Health Service /NHS do Reino Unido (Mogyorosy et al, 2005; Curtis et al, 2006; Valentim, 2009).

A coleta de dados para mensuração dos custos pode ainda ser feita de maneira retrospectiva ou prospectiva. No entanto, o *gross-crossing* só pode ser utilizado para estudos retrospectivos (Gyldmark, 1995).

1.2.2.4 - Aplicação de custos unitários aos itens de consumo

Para a aplicação de custos unitários aos itens de consumo, é necessário determinar qual será o custo a ser estimado. Os estudos de custos de doença costumam, na prática, definir o valor dos recursos através de sistemas de dados oficiais, pagamentos, remunerações, tarifas, preços de mercado, estimativas e extrapolações, embora o custo de oportunidade seja o teoricamente recomendado (Drummond et al, 1997; Mogyorosy et al, 2005; Valentim, 2009). Esta utilização de outros custos que não o de oportunidade pode ser feita, dependendo do objetivo do estudo. A utilização de custos unitários de bancos de dados administrativos e oficiais, por exemplo, pode ser vantajosa para comparações entre estudos, pelo fato de os dados estarem publicamente acessíveis.

Os métodos contábeis de custos (formas de custeio) podem variar entre instituições, e até mesmo entre diferentes regiões geográficas. No Brasil, o método de custeio por centro de custo é o mais utilizado na rotina de gestão dos serviços de saúde, e é também um dos mais simples (Okazaki, 2006).

Tem sido observado um grande aumento no número de estudos de custo de doença na literatura médica, e com eles uma grande variabilidade metodológica na que diz respeito às estimativas de custos. Esses estudos podem ser agregados em categorias de acordo com o método utilizado, a fim de ajudar a sistematizar as estimativas de custo de doença (Akobundu et al, 2006; Valentim, 2009). Com esse objetivo, pode-se definir quatro grandes categorias: método de soma de todos os diagnósticos, método de soma de diagnóstico específico, método de controle comparável e método estatístico (regressão).

O método de soma de todos os diagnósticos é indicado para doenças sem comorbidade, e é encontrado em cerca de 17% dos artigos de custo-de-doença publicados (Okazaki, 2006).

O método mais frequentemente utilizado é o método de soma de diagnóstico específico, encontrado em cerca de 57% dos artigos publicados, e que identifica todos os pacientes com um diagnóstico primário e soma todos os custos para o seu tratamento. No entanto, este método pode vir a subestimar custos relacionados a comorbidades, dependendo de como estas são atribuídas ao diagnóstico primário (Okazaki, 2006).

O método de controle comparável é baseado em algoritmos, com o objetivo de realizar um pareamento dos casos incluídos com controles, para então estimar seus custos. Ao contrário do que acontece com o método de soma de diagnóstico

específico, este método pode vir a superestimar custos incrementais mesmo após o controle das comorbidades (Okazaki, 2006).

As regressões, por sua vez, são as menos utilizadas (apenas 8% dos artigos publicados). Podem ou não incluir controles comparáveis, bem como restringir fatores de confusão, e apresentam melhores resultados para doenças infecciosas que crônicas, pois estas últimas costumam ser multicausais e relacionadas a estilos de vida.

2 - OBJETIVO

Estimar os custos hospitalares diretos relacionados à meningite pelo *Streptococcus pneumoniae* em crianças com idade até 13 anos (inclusive), na cidade de São José dos Campos, nos últimos dez anos.

3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo foi realizado na cidade de São José dos Campos, município do Estado de São Paulo, localizado no médio Vale do Paraíba, e que se distancia 102 km da capital. É uma cidade importante dentre as cidades do interior, por concentrar indústrias como a Empresa Brasileira de Aeronáutica (EMBRAER), o Instituto Nacional de Pesquisas Espaciais (INPE), e o Instituto Tecnológico da Aeronáutica (ITA), entre as mais conhecidas (FUNDAÇÃO IBGE, 2000).

Segundo a Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no ano 2000, o número de habitantes em São José dos Campos era de 539.313. Estima-se que, no ano de 2006, a sua população tenha sido de 610.965 habitantes. A taxa de urbanização do ano 2000 foi de 98,78%. A taxa de crescimento de 1991 até o ano 2000 foi de 2,23%. A densidade demográfica estimada para 2006 foi de 555,62 hab/km² (FUNDAÇÃO IBGE, 2000).

A Secretaria de Saúde de São José dos Campos conta com 40 unidades básicas de saúde (UBS), seis unidades de pronto atendimento (UPA), dois hospitais públicos e seis contratados/conveniados, além de 17 unidades de especialidades, que atendem a população residente nesta cidade. Todas essas unidades notificam sistematicamente, ao núcleo de vigilância epidemiológica, os casos atendidos com suspeita e/ou confirmação de meningite aguda, incluindo meningite pneumocócica.

Os dados obtidos a partir das fichas de notificação compulsória ao Serviço de Vigilância Epidemiológica (SINAN) mostraram que os casos de meningite pneumocócica ocorridos no período de estudo foram invariavelmente tratados no Hospital Municipal José de Carvalho Florence (HMJCF), que é o hospital de

referência para casos de alta complexidade no município, e particularmente para os casos de meningite bacteriana. É um hospital público (municipal), porém administrado pela Organização Social de Saúde (OSS) “Sociedade Paulista para o Desenvolvimento da Medicina” (SPDM).

3.1 - Desenho do estudo

Estudo retrospectivo de custo-de-doença, a partir dos casos notificados de meningite bacteriana aguda causada pelo *Streptococcus pneumoniae* (meningite pneumocócica, MP) ocorridos de janeiro de 1999 a dezembro de 2008.

Critérios de inclusão:

Casos de meningite bacteriana aguda causada por *Streptococcus pneumoniae*, confirmados e notificados ao centro de vigilância epidemiológica municipal, ocorridos no período do estudo, acometendo crianças até 13 anos (inclusive) e residentes na cidade de São José dos Campos (SP).

Critérios diagnósticos de meningite pneumocócica utilizados pelo núcleo municipal de vigilância epidemiológica:

Cultura positiva para *Streptococcus pneumoniae* em líquido, ou hemocultura, ou contraímuno-elektroforese de sangue e/ou líquido, ou teste de aglutinação de partículas de látex em sangue e/ou líquido, associados a manifestações clínicas e alterações da quimiocitologia líquórica compatíveis com meningite bacteriana aguda.

3.2 - Coleta de dados

Os dados foram obtidos dos prontuários médicos, e compilados em formulários preenchidos pela própria pesquisadora (anexo). Foram compilados os seguintes dados:

- Identificação do paciente;
- Idade;
- Local do primeiro atendimento e discriminação dos procedimentos realizados;
- Local da internação e discriminação dos procedimentos realizados;
- Medicações e materiais utilizados, incluindo tempo de uso de dosagens;
- Profissionais envolvidos no atendimento ao caso (discriminação de honorários médicos e de outros profissionais envolvidos);
- Tempo de internação, discriminado por unidade de internação (se unidade de terapia intensiva - UTI, pronto-socorro ou enfermaria).

3.3 - Cálculo dos custos hospitalares

O cálculo da estimativa de custos hospitalares diretos foi realizado de acordo com o método misto para a mensuração das quantidades dos itens de custos identificados e também para atribuição de valor aos itens consumidos, fazendo uso do *micro-costing* quando este era possível, e do *gross-costing*, como alternativa de viabilidade. Este método também é o utilizado pelo setor de faturamento do hospital.

O valor dos custos unitários de medicações e materiais utilizados foi atribuído utilizando-se o método do *micro-costing*, com base no Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde ^(Brasil, 2009), quando possível, e ABCFarma, como alternativa, para produtos não contidos no Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde. Estes preços foram utilizados como representativos dos custos de oportunidade, tendo em vista que são os utilizados pelo setor de faturamento do referido hospital.

Para o cálculo do custo dos procedimentos e diárias hospitalares foi utilizada o sistema de Gerenciamento da Tabela Unificada de Procedimentos, Medicamentos,

Órteses, Próteses e Materiais Especiais do Sistema Único de Saúde (SIGTAB–DATASUS ^(DATASUS, 2009)).

Para o cálculo dos honorários profissionais foi utilizado o valor de remuneração praticado pela OSS em 2009, tendo em vista que a OSS é a fonte remuneradora dos serviços profissionais no referido hospital.

Os custos relacionados à energia elétrica, abastecimento de água, rede de esgoto, telefone, e manutenção predial são considerados, pelo Hospital Municipal José de Carvalho Florence, como custos indiretos, e seu valor é determinado por rateio entre os centros de custo. Por isso, não foram incluídos no presente estudo.

Todos os custos foram calculados com os valores monetários referentes a novembro de 2009, e expressos em reais. Para análise das frequências e médias, foi usado o programa Epi-Info versão 3.5.1.

O presente trabalho foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP.

4 - RESULTADOS

De 1999 a 2008, foram notificados ao núcleo municipal de vigilância epidemiológica 41 casos de meningite pneumocócica em menores com até 13 anos de idade. A média de idade foi de 4,8 anos (mediana=3,5 anos; DP=5,1 anos), sendo que 56,3% dos casos ocorreu em crianças com até 2 anos de idade (n=23), e 73,3% dos casos ocorreu em crianças com até 5 anos de idade (n=30). A maior parte dos casos ocorreu em meninos (65,6%; n=27).

A prevalência (número de casos de meningite pneumocócica sobre o número de casos de meningite de todas as etiologias) variou entre 0,48 e 5,96%, ao longo do período de estudo. Por sua vez, o número de casos variou de 1 a 9 por ano (tabela 1).

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Casos de meningite (todas as etiologias)	207	154	151	163	118	117	110	174	99	80
Casos de MP (todas as idades)	2	3	12	11	12	11	6	10	6	9
Casos de MP (até 13 anos)	1	2	9	5	7	3	2	6	2	4
Prevalência	0,48%	1,30%	5,96%	3,07%	5,93%	2,56%	1,82%	3,45%	2,02%	5,00%

Tabela 1: Número de casos de meningite em São José dos Campos, SP, no período entre 1999 e 2008

No ano de 2001 houve o maior número de casos ($n=9$), havendo posteriormente uma queda. Porém, o número de casos por ano mantém-se maior do que o encontrado em 1999. O gráfico 1 mostra a variação do número de casos ao longo dos anos.

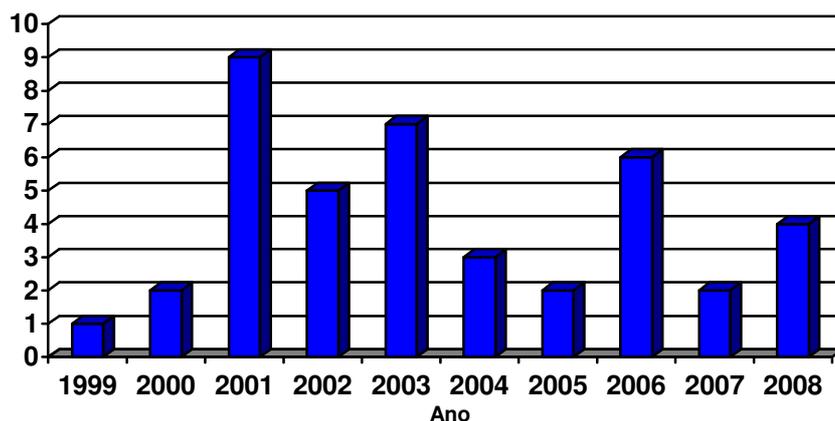


Gráfico 1: Número de casos de meningite pneumocócica ao longo dos anos

Pôde-se observar, também, uma maior concentração do número de casos nos meses de inverno (de julho a setembro). O gráfico 2 ilustra esse fenômeno.

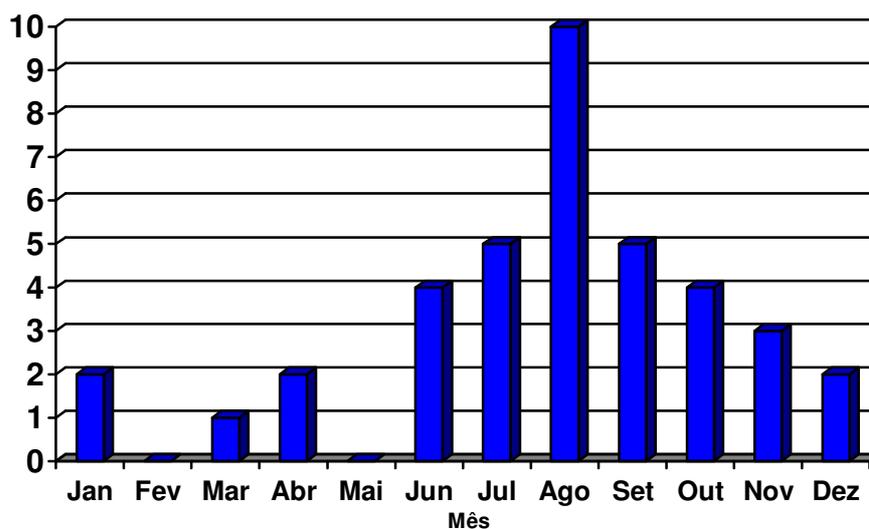


Gráfico 2: Distribuição do número de casos de acordo com os meses do ano.

O tempo de internação variou entre 8 e 47 dias (média = 23,1 dias; mediana = 19,5 dias; DP = 14,9). O tempo de permanência na emergência pediátrica variou entre 1 e 6 dias (média = 3 dias). A permanência em unidade de terapia intensiva pediátrica (UTI), por sua vez, foi maior, pois variou de 4 a 27 dias (média = 7,5). O tempo de permanência em enfermaria de pediatria variou de 6 a 19 dias (média = 13,3 dias).

Dos 41 casos analisados, 10 evoluíram para o óbito (24,4%; 95%IC = 12,4% - 40,3%). Dois pacientes evoluíram com hidrocefalia já durante a internação por meningite aguda (11,1%; 95% IC = 1,4% - 34,7%). No entanto, a complicação mais comumente observada foi a infecção secundária, que ocorreu em 4 casos (22,2%; 95% IC = 6,4% - 47,6%), sendo um caso de infecção osteo-articular em paciente com anemia falciforme de deficiência de complemento (fração C2), um caso de pericardite purulenta, e dois casos de pneumonia associada a ventilação mecânica.

Custos

Os custos hospitalares diretos variaram de R\$1.277,9 a R\$19.887,56, com média de R\$5.666,43. O gráfico 3 mostra os custos hospitalares relacionados ao uso de medicamentos e materiais, exames laboratoriais, procedimentos e honorários profissionais, por paciente.

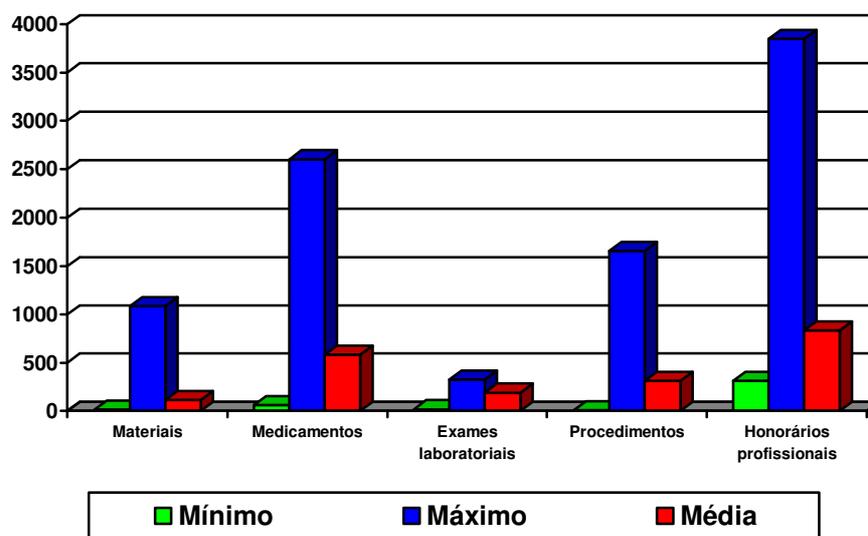


Gráfico 3: Custos hospitalares relacionados a materiais e medicamentos, exames laboratoriais, procedimentos e honorários profissionais, por paciente.

Medicamentos

Os custos dos medicamentos variaram de R\$0,00 a R\$2.602,85 (média = R\$632,95). A unidade de atendimento onde houve maior custo de medicamentos foi a Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTI). A tabela 2 mostra os custos dos medicamentos por unidade de atendimento.

Unidade de atendimento	Mínimo	Máximo	Média
Emergência	R\$0,00*	R\$85,01	R\$24,04
UTI pediátrica	R\$0,00**	R\$2.323,89	R\$451,12
Enfermaria	R\$0,00***	R\$548,51	R\$140,33

Tabela 2: Custos dos medicamentos por unidade de atendimento.

* Casos que não foram medicados na sala de emergência, sendo transferidos imediatamente para a UTI ou enfermaria, onde receberam tratamento medicamentoso.

** Casos que não necessitaram internação em UTI.

*** Casos que foram à óbito na UTI, não chegando a ser transferidos para a enfermaria.

As tabelas 3 a 9 apresentam os medicamentos utilizados com maior frequência, agrupados por classe terapêutica e seus preços de acordo com o Banco de Preços do Ministério da Saúde.

Medicação	Preço unitário	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente
Solução glicofisiológica	R\$0,78/250 ml	R\$0,00*	R\$17,37	R\$154,02
Solução glicosada 5%	R\$1,46/1000 ml	R\$0,00*	R\$10,28	R\$48,00
Solução glicosada 10%	R\$ 1,2/500 ml	R\$0,00*	R\$1,27	R\$5,52
Solução fisiológica 0,9%	R\$1,54/250 ml	R\$0,00	R\$4,46	R\$29,26
Cloreto de sódio 20%	R\$0,14/10 ml	R\$0,00*	R\$1,13	R\$5,60
Cloreto de potássio 19,1%	R\$0,13/10 ml	R\$0,00*	R\$2,23	R\$26,00
Gliconato de cálcio 10%	R\$0,9/10 ml	R\$0,00*	R\$2,88	R\$19,8

Tabela 3: Principais soluções utilizadas para reposição hídrica e eletrolítica intravenosa.

* Alguns pacientes não fizeram uso deste produto.

Medicação	Preço	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente
Cefepima	R\$14,5/1g	R\$0,00*	R\$2,97	R\$72,5
Ceftriaxone	R\$6,0 /1g	R\$11,59	R\$78,95	R\$198,00
Vancomicina	R\$5,27/500 mg	R\$0,00*	R\$496,48	R\$1.974,14

Tabela 4: Principais antimicrobianos utilizados durante o tratamento hospitalar das meningites pneumocócicas.

* Alguns pacientes não fizeram uso deste produto.

Medicação	Preço	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente
Midazolam 1mg/ml	R\$8,56/5 ml	R\$0,00*	R\$8,34	R\$51,36
Fenobarbital sódico 100mg/ml solução injetável	R\$0,4/2ml	R\$0,00*	R\$1,28	R\$9,6
Fenitoína sódica 50mg/ml	R\$0,6/5ml	R\$0,00*	R\$1,00	R\$9,6
Diazepam 5mg/ml solução injetável	R\$0,31/2ml	R\$0,00*	R\$0,27	R\$0,93

Tabela 5: Principais anticonvulsivantes utilizados durante o tratamento hospitalar das meningites pneumocócicas.

* Alguns pacientes não fizeram uso deste produto.

Medicação	Preço	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente
Dexametasona 4mg/ml	R\$0,34/2,5 ml	R\$0,00*	R\$3,31	R\$20,4
Hidrocortisona 100mg	R\$1,7/100mg	R\$0,00*	R\$2,93	R\$25,55

Tabela 6: Principais corticosteróides utilizados.

* Alguns pacientes não fizeram uso deste produto.

Medicação	Preço	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente
Epinefrina 1mg/ml	R\$0,24/1 ml	R\$0,00*	R\$0,37	R\$4,8
Dopamina (cloridrato) 50mg/10ml	R\$0,42/10ml	R\$0,00*	R\$1,51	R\$12,6
Dobutamina (cloridrato) 12,5mg/ml	R\$1,95/20ml	R\$0,00*	R\$1,73	R\$15,6

Tabela 7: Principais medicações de ação vasomotora.

* Alguns pacientes não fizeram uso deste produto.

Gás Medicinal	Preço	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente
Ar comprimido cilindro 5,5 a 9m ³	R\$5,91/7m ³	R\$0,00*	R\$25,06	R\$85,10
Oxigênio gasoso cilindro 5,5 a 8,0 m ³	R\$5,34/7 m ³	R\$0,00*	R\$31,10	R\$87,88

Tabela 8: Custo dos gases medicinais.

* Alguns pacientes não fizeram uso deste produto.

Os produtos hemocomponentes também foram utilizados de maneira significativa, colaborando para o custo do tratamento das meningites pneumocócicas. No entanto, seu preço não consta do Banco de Preços do Ministério da Saúde, e sim da tabela SIGTAP do SUS. Cada bolsa de hemocomponente (concentrado de hemácias, plaquetas ou plasma fresco) custa R\$8,39 (tabela 9).

Produto	Preço	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente
Concentrado de hemácias	R\$8,39/bolsa	R\$0,00*	R\$6,05	R\$16,78
Plasma fresco congelado	R\$8,39/bolsa	R\$0,00*	R\$7,45	R\$92,29
Concentrado de plaquetas	R\$8,39/bolsa	R\$0,00*	R\$2,80	R\$25,27

Tabela 9: Custo dos hemocomponentes utilizados.

* Alguns pacientes não fizeram uso deste produto.

A tabela 10 mostra os custos mínimo, médio e máximo, por paciente, das principais classes de medicamentos utilizados no tratamento da meningite pneumocócica nos últimos 10 anos.

Grupo de medicamentos	Custo mínimo	Custo médio	Custo máximo
Soluções de reposição hídrica e eletrolítica	R\$6,35	147,27	R\$154,02
Antimicrobianos	R\$24	R\$432,87	R\$2133,3
Anticonvulsivantes	0*	R\$13,38	R\$58,86
Corticosteróides	R\$0,02	R\$9,13	R\$30,47
Medicações de ação vasomotora	0*	R\$1,58	R\$15,6
Gases medicinais	0*	R\$47,44	R\$172,98
Hemocomponentes	0*	R\$26,76	R\$125,85

Tabela 10: Custos mínimo, médio e máximo dos principais medicamentos utilizados no tratamento da meningite pneumocócica em São José dos Campos, nos últimos 10 anos.

*houve casos em que estes medicamentos não foram utilizados.

Outras medicações foram também utilizadas, de maneira mais esporádica e não protocolar, como a benzilpenicilina potássica (R\$1,95/5.000.000U), oxacilina (R\$0,88/500mg), amoxicilina (250mg/ml – R\$3,98/frasco com 150 ml), cefalotina (R\$1,96/1g), ciprofloxacina (R\$0,28/250mg), imipenem (R\$16,2/500mg), protetores gástricos (ranitidina – R\$0,29/150mg, e omeprazol – R\$1,10/40mg), antieméticos (ondansetrona – R\$1,91/2ml; metoclopramida – R\$0,18/2ml, dimenidrinato – R\$1,42/1ml), e broncodilatadores.

Materiais

Os custos dos materiais variaram de R\$15,42 a R\$1.083,08 (média = R\$210,24).

A unidade de atendimento onde houve maior gasto com materiais foi a UTI pediátrica, seguida pela enfermaria de pediatria e, por último a emergência pediátrica. A tabela 11 mostra os custos dos materiais por unidade de atendimento.

Unidade de atendimento	Mínimo	Máximo	Média
Emergência	R\$0,00*	R\$17,95	R\$49,27
UTI pediátrica	R\$0,00*	R\$139,2	R\$293,65
Enfermaria	R\$0,00*	R\$53,83	R\$741,07

Tabela 11: Custos de materiais por unidade de atendimento.

*Casos em que o paciente não foi atendido nesta unidade.

A tabela 12 apresenta os materiais utilizados com maior frequência e seus preços de acordo com a tabela SIGTAP (DATASUS) e Banco de Preços do Ministério da Saúde.

Material	Custo unitário	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente
Material de punção venosa	R\$3,85	R\$3,85	R\$9,93	R\$26,95
Material para punção lombar (agulhas de punção lombar, luva de procedimentos, 3 tubos de coleta)	R\$7,72	R\$7,72	R\$12,86	R\$30,88
Cateter Venoso Central com agulha, Radiopaco, siliconizado, 20 cm	R\$1,13	R\$0,00*	R\$6,04	R\$97,48
Tubo Traqueal Descartável Estéril	R\$1,7 (sem cuff) R\$1,92 (com cuff)	R\$0,00*	R\$1,11	R\$3,4
Cateter paranasal	R\$0,3	R\$0,00*	R\$0,27	R\$0,6
Cateter de aspiração traqueal	R\$0,34	R\$0,00*	R\$0,2	R\$1,70
Sonda nasogástrica	R\$0,50	R\$0,00*	R\$0,15	R\$0,5
Sonda nasoenteral	R\$16,16	R\$0,00*	R\$19,75	R\$145,44
Sonda vesical de demora em circuito fechado	R\$0,3	R\$0,00*	R\$0,12	R\$0,3

Tabela 12: Materiais utilizados com maior frequência e seus preços de acordo com a tabela SIGTAP (DATASUS) e Banco de Preços do Ministério da Saúde.

* houve casos em que não foram utilizados esses materiais.

Outros materiais foram utilizados de maneira mais esporádica, como cateter duplo lúmen (R\$97,48), cânula de Guedel (R\$31,5), e catéter de derivação ventrículo-peritoneal (R\$525,00). O custo dos chassis para radiografias está embutido nos custos do procedimento (descrito mais adiante). Materiais como algodão, esparadrapo, fraldas descartáveis, gaze, compressas, luvas de procedimento, agulhas e *abocaths*, e máscaras cirúrgicas, não puderam ser contabilizados com base nos registros dos prontuários.

Exames Laboratoriais

Os custos dos exames laboratoriais variaram de R\$18,3 a R\$ 324,67 (média = R\$161,32). A unidade de atendimento onde houve maior gasto com exames foi a UTI pediátrica, seguida pela emergência pediátrica, e, por último, a enfermaria de pediatria. A tabela 13 mostra os custos dos exames laboratoriais por unidade de atendimento.

Unidade de atendimento	Mínimo	Máximo	Média
Emergência	R\$0,00*	R\$57,83	R\$26,91
UTI pediátrica	R\$0,00*	R\$11.557,00	R\$392,18
Enfermaria	R\$0,00*	R\$111,82	R\$19,62

Tabela 13: Custos dos exames laboratoriais por unidade de atendimento.

*houve casos em que não foram realizados exames laboratoriais nestas unidades.

As tabelas 14 e 15 apresentam os exames realizados com maior frequência e seus preços de acordo com a tabela SIGTAP ^(DATASUS).

Exame	Custo unitário	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente
Hemograma	R\$4,11	R\$8,22	R\$20,55	R\$36,99
Hemocultura	R\$11,49	R\$0,00*	R\$21,70	R\$80,43
Dosagem de eletrólitos (Na, K, Ca, MG)	R\$1,85 por eletrólito	R\$0,00*	R\$22,52	R\$64,80
Dosagem de Uréia e Creatinina	R\$1,85 cada	R\$0,00*	R\$5,18	R\$18,5
Gasometria arterial	R\$2,78	R\$0,00*	R\$13,13	R\$30,58
Proteína C reativa	R\$9,25	R\$0,00*	R\$10,17	R\$37,00

Tabela 14: Exames laboratoriais (sangue) realizados com maior frequência e seus preços de acordo com a tabela SIGTAP ^(DATASUS).

*houve casos em que este exame não foi realizado.

A dosagem da glicemia está incluída nos cuidados gerais, bem como a sua medição por fitas reagentes, e por isso não foi possível contabilizar seu custo. Da mesma forma, o custo do antibiograma está embutido no custo da hemocultura.

Exame	Custo unitário	Custo mínimo por paciente	Custo médio	Custo máximo por paciente
Líquor - quimiocitológico	R\$1,89	R\$1,89	R\$3,36	R\$7,56
Líquor – cultura	R\$5,62	R\$5,62	R\$9,64	R\$22,48
Líquor - aglutinação de partículas de látex	R\$1,89	R\$0,00*	R\$1,57	R\$1,89

Tabela 15: Exames laboratoriais (líquor) realizados com maior frequência e seus preços de acordo com a tabela SIGTAP ^(DATASUS).

*houve casos em que este exame não foi realizado.

Outros exames foram realizados de maneira mais esporádica, como dosagem de transaminases séricas (AST e ALT - R\$2,01 cada), coagulograma (TAP e TTPA – R\$2,73 cada), e eletroforese de proteínas (R\$4,42).

Procedimentos

Os custos dos procedimentos variaram de R\$7,04 a R\$1.655,24 (média = R\$846,77). A unidade de atendimento onde houve maior gasto com procedimentos foi a enfermaria de pediatria, seguida pela UTI pediátrica e a emergência pediátrica. A tabela 16 mostra os custos dos procedimentos por unidade de atendimento.

Unidade de atendimento	Mínimo	Máximo	Média
Emergência	R\$0,00	R\$118,24	R\$45,49
UTI pediátrica	R\$0,00	R\$981,85	R\$103,63
Enfermaria	R\$0,00	R\$1.468,24	R\$650,40

Tabela 16: Custos de materiais por unidade de atendimento.

A tabela 17 apresenta os procedimentos realizados com maior frequência e seus preços de acordo com a tabela SIGTAP ^(DATASUS).

Procedimento	Custo unitário	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente
Radiografia de tórax	R\$6,88	R\$0,00	R\$88,69	R\$1.376,00
Tomografia computadorizada de crânio (com ou sem contraste)	R\$97,44	R\$0,00	R\$151,57	R\$584,64
Flebotomia	R\$6,19	R\$0,00	R\$7,48	R\$39,04
Punção lombar	R\$7,04	R\$7,04	R\$10,95	R\$21,16
Passagem de sonda nasoenteral	R\$28,00	R\$0,00	R\$25,2	R\$252,00

Tabela 17: Procedimentos realizados com maior frequência e seus preços de acordo com a tabela SIGTAP ^(DATASUS).

Outros procedimentos foram realizados de maneira mais esporádica, como punção torácica (R\$13,54), ecocardiograma (R\$39,94), eletrocardiograma (R\$5,25), ultra-sonografia de tórax (R\$24,20), ultra-sonografia de abdome total (R\$37,95), drenagem óssea (R\$11,84), fundoscopia (R\$3,37), e derivação ventrículo-peritoneal (R\$525,00).

Honorários profissionais

Os custos dos honorários profissionais variaram de R\$311,00 a R\$3.844,95 (média = R\$1.211,30). A unidade de atendimento onde houve maior gasto com honorários foi a enfermaria de pediatria, seguida da UTI pediátrica e, por último, a

emergência pediátrica. A tabela 18 mostra os custos dos honorários por unidade de atendimento.

Unidade de atendimento	Mínimo	Máximo	Média
Emergência	R\$0,00*	R\$320,55	R\$126,11
UTI pediátrica	R\$0,00*	R\$3.193,65	R\$462,09
Enfermaria	R\$0,00*	R\$1.515,45	R\$558,71

Tabela 18: Custos dos honorários profissionais por unidade de atendimento, de acordo com a remuneração adotada pela instituição.

*houve casos que não foram atendidos nestas unidades.

Com relação aos profissionais médicos, houve a participação de pediatras (alguns especializados em terapia intensiva pediátrica), infectologistas, neuropediatras, cirurgiões pediátricos, neurocirurgiões, cardiologistas, hematologistas, oftalmologistas e até ortopedistas.

A tabela 19 apresenta os principais profissionais envolvidos no atendimento ao paciente com meningite pneumocócica, e seus custos. Os honorários profissionais dos técnicos de raios-x e dos técnicos de laboratório de análises estão embutidos nos custos dos procedimentos/exames laboratoriais.

Profissional	Custo da hora trabalhada	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente
Médico pediatra	R\$33,75	R\$135,00	R\$706,87	R\$2.666,25
Médico pediatra neurologista	R\$33,75	R\$0,00*	R\$75,00	R\$371,25
Médico neurocirurgião	R\$33,75	R\$0,00*	R\$46,87	R\$438,75
Médico cirurgião infantil	R\$33,75	R\$0,00*	R\$16,87	R\$33,75
Enfermeiro	R\$14,05	R\$56,00	R\$252,09	R\$590,10
Fisioterapeuta	R\$6,35	R\$0,00*	R\$34,60	R\$190,50
Técnico de enfermagem	R\$8,00	R\$32,00	R\$138,24	R\$336,00

Tabela 19: Custo dos honorários profissionais.

*houve casos que não foram atendidos por estes profissionais

Com relação às unidades de internação hospitalar (emergência pediátrica, unidade de terapia intensiva pediátrica, enfermaria de pediatria), os custos hospitalares variaram da seguinte forma (tabela 20):

Custo	Mínimo	Máximo	Média
Emergência pediátrica	R\$0,00*	R\$1.498,59	R\$488,02
UTI pediátrica	R\$0,00*	R\$17.956,74	R\$3.910,33
Enfermaria	R\$0,00*	R\$4.030,01	R\$2.084,02

Tabela 20: Custos hospitalares relacionados à unidade de internação hospitalar, por paciente.

*houve casos que não foram admitidos nestas unidades.

O custo anual total do tratamento hospitalar das meningites pneumocócicas variou da seguinte maneira (tabela 21).

Ano	Número de casos	Custo mínimo por paciente	Custo médio por paciente	Custo máximo por paciente	Custo total no ano
1999	1	R\$4.516,60	R\$4.516,60	R\$4.516,60	R\$4.516,60
2000	2	R\$1.936,23	R\$6.606,92	R\$11.277,61	R\$13.213,84
2001	9	R\$3.519,40	R\$8.067,51	R\$13.419,59	R\$72.607,63
2002	5	R\$1.874,98	R\$3.190,51	R\$3.519,40	R\$15.952,58
2003	7	R\$2.630,76	R\$3.410,24	R\$4.532,58	R\$23.871,70
2004	3	R\$2.630,76	R\$4.948,60	R\$7.682,46	R\$14.845,80
2005	2	R\$1.277,90	R\$1.954,33	R\$2.630,76	R\$3.908,66
2006	6	R\$1.936,23	R\$7.451,49	R\$19.526,82	R\$44.708,99
2007	2	R\$7.080,04	R\$13.483,80	R\$19.887,56	R\$26.967,60
2008	4	R\$2.184,84	R\$5.141,23	R\$6.126,70	R\$20.564,94

Tabela 21: Custo anual do tratamento hospitalar da meningite pneumocócica em São José dos Campos no período de 1999 a 2008.

5 - DISCUSSÃO

O presente estudo analisou os custos hospitalares diretos, com base em dados de prontuários médicos, e utilizando o Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde. Este método foi o escolhido por ser o mais freqüentemente utilizado em estudos de custo de doença ^(Wong et al, 2008; Ozelo et al, 2007), e também por ser o recomendado pela OMS ^(OMS, 2008) e pelo próprio Ministério da Saúde ^(Brasil, 2007). Além disso, o estudo foi realizado em um hospital público (municipal) e, no caso de compras de medicamentos feitas pelo governo, pode-se considerar que o Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde reflita os preços praticados em negociações públicas, como licitações e pregões ^(Valentim, 2009).

As hospitalizações refletem a divisão do sistema de saúde no Brasil entre as esferas pública e privada. De acordo com o Suplemento de Saúde do inquérito populacional PNAD (Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio, IBGE) de 2003, 67,6% do total de internações foram financiadas pelo SUS, 24,3% tiveram participação integral ou parcial do plano de saúde no financiamento e apesar de não ter sido levantado o quantitativo de hospitalizações pagas diretamente (desembolso) é possível assumir que estejam contemplados nos 8,1% restantes ^(Carvalho, 2007). No entanto, no município de São José dos Campos, o Hospital Municipal Dr. José de Carvalho Florence é o Hospital de referência para o atendimento de pacientes com meningite, particularmente as de etiologia bacteriana, por apresentar a estrutura necessária para a alta complexidade da doença, principalmente em crianças.

Esta afirmação foi totalmente confirmada pelos dados das fichas de notificação epidemiológica, em que 100% dos casos notificados de meningite pneumocócica em

crianças foram internados no referido hospital. Resta a possibilidade de não haver notificação dos casos atendidos em outros hospitais, o que pode ser facilmente descartado pelo fato de haver uma boa interface do sistema de vigilância epidemiológica e laboratórios de análises clínicas do município, com o objetivo de reduzir a possibilidade de sub-notificação. Além disso, foi observado, nos casos analisados, que crianças atendidas em caráter de emergência em hospitais privados eram imediatamente transferidas ao Hospital Municipal ao haver a suspeita diagnóstica.

A metodologia utilizada nesta tese apresenta os custos unicamente da perspectiva do sistema de saúde pública, e não leva em conta a perspectiva da sociedade, em que os custos indiretos também seriam incluídos. Mas o presente estudo apresenta um grande diferencial com relação à maioria dos estudos de custo de doença presentes na literatura: analisou dados de prontuários médicos para verificar itens de consumo e estimar custos, enquanto a maior parte dos estudos (que, por sua vez, também são escassos) considerou modelos de tratamento baseados em diretrizes clínicas para esta estimativa (Bigal et al, 2003; Ozelo et al, 2007, Vespa et al, 2009; Valentim, 2009), ou mesmo baseados em estudos anteriores (Choi e Pak, 2002). Dessa forma, pode-se inferir que os dados aqui apresentados reflitam os custos de maneira muito mais próxima dos custos reais, embora sejam ainda considerados como estimativas de custos. A estimativa de custos de maneira mais detalhada, como a realizada nesta tese, é considerada de difícil realização, consome muito tempo e pode sofrer grande variação ao longo do tempo, de acordo com a estabilidade econômica do país em que é realizada.

A grande variedade de métodos de estimativa de custos dificulta a generalização das conclusões dos diferentes estudos de custo-de-doença. Ainda mais: mesmo em estudos de custos de hospitalizações com metodologias semelhantes, o simples fato de serem realizados em hospitais diferentes, em unidades federativas diferentes, restringe a possibilidade de generalização de suas conclusões, pois cada estudo reflete as condições da instituição em que foi realizado (Bittencourt 1999; Araújo et al, 2005; Carvalho, 2007).

O estudo de Morsanutto et al (Morsanutto et al, 2006) é um dos que mais se aproximam metodologicamente desta tese; a autora descreveu os custos diretos relacionados ao diabetes mellitus tipo 2 e suas complicações com base em registros de prontuários médicos, e conseguiu demonstrar que as complicações crônicas têm um impacto importante no custo anual total desta doença. No entanto, este estudo foi realizado ao longo de um ano apenas, e apresentou algumas limitações, principalmente no que se refere a desperdício de medicações (cuja apresentação não é dose-fracionada), e a medicações que podem ser usadas somente em caso de necessidade, como analgésicos, por exemplo, que são difíceis de contabilizar pela falta de registros adequados. Esta última limitação também pode ser observada nesta tese, principalmente no que diz respeito a medicações utilizadas no atendimento à parada cardiorrespiratória, pois não se encontrou registro adequado do uso dessas medicações.

A falta de registro das medicações e materiais consumidos foi uma constante nos prontuários estudados. Este fato pode refletir a falta de preocupação dos profissionais de saúde com os custos hospitalares. De fato, não há nenhuma disciplina relacionada à economia em saúde nas escolas médicas. O tema é

desconhecido da maioria dos profissionais de saúde, principalmente em hospitais públicos, o que torna ainda mais difícil a gestão de custos e as tomadas de decisão.

Quanto aos valores atribuídos aos procedimentos na tabela de referência nacional do Sistema Único de Saúde, observa-se um evidente subfinanciamento, resultado de uma defasagem com relação aos preços de mercado ocorrida ao longo dos anos. A Tabela de Procedimentos utilizada como referência nesta tese foi implantada na década de 80, como parte do Sistema de Assistência Médico-Hospitalar da Previdência Social – SAMHPS, posteriormente renomeado como Sistema de Informações Hospitalares – SIH (a partir de 1991), e utilizado até hoje. Com o passar do tempo, cresceram as discrepâncias entre os custos de mercado e os valores praticados pela tabela ^(Carvalho, 2007; Valentim, 2009). Apesar dessas discrepâncias, o próprio Ministério da Saúde recomenda a utilização de dados oficiais nos estudos de custo-de-doença, pois os considera como custos do ponto de vista do SUS, além de ter abrangência nacional ^(Brasil, 2007).

Em 2008 passou a vigorar a nova Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS, com o objetivo de torná-la um instrumento de gestão para as ações de planejamento, programação, regulação, avaliação, controle e auditoria em saúde, bem como integrar as bases de informações do SIA (Sistema de Informações Ambulatoriais) e SIH (Sistema de Informações Hospitalares) do SUS a fim de construir um sistema unificado. Com a criação desta nova tabela, houve um reajuste geral dos preços, na tentativa de melhorar a situação financeira dos hospitais do SUS. No entanto, o subfinanciamento dos procedimentos não foi solucionado.

Os recursos financeiros destinados à saúde são limitados e escassos. Além disso, a área da saúde apresenta uma peculiaridade: a incorporação de novas tecnologias tende a ser cumulativa, e não substitutiva, como em outras áreas da economia ^(Brasil, 2007). Este é considerado um dos principais fatores do aumento dos custos em saúde ^(Newhouse, 1992).

Outra peculiaridade relacionada à saúde é o fato de a demanda por novos serviços ser criada pelo provedor, ou seja, é o profissional de saúde, em particular o médico, quem determina a demanda por serviços mais caros e sofisticados, e não o paciente. Dessa forma, observa-se um desequilíbrio entre necessidades por cuidados de saúde e demanda por esses serviços ^(Labelle et al, 1994; Valentim, 2009).

Por outro lado, os avanços tecnológicos voltados para a prevenção, em especial as vacinas, têm se mostrado efetivos na redução dos custos em saúde. Os estudos de custo-efetividade têm demonstrado que os investimentos em imunizações são custo-efetivos, especialmente no que diz respeito à doença pneumocócica ^(Whitney et al, 2003; McIntosh et al, 2003; Talbot et al, 2004; Wisloff et al, 2006; Poehling et al, 2006; Kyaw et al, 2006; Grijalva et al, 2007; Bergman et al, 2008; Vespa et al, 2009). Como o investimento em vacinas é um investimento presente para um retorno futuro, e o custo da introdução de uma nova vacina passa a ser, em um primeiro momento, um custo a mais, que se soma ao custo do tratamento da doença a ser prevenida, muitas vezes não é considerado como custo-efetivo por tomadores de decisão menos atentos. Felizmente o Brasil tem uma forte tradição em imunizações, com um Programa Nacional de Imunizações (PNI) bem-sucedido, que tem considerado as análises econômicas, principalmente de estudos nacionais, para a introdução de novas vacinas ^(Brasil, 2009; Valentim, 2009).

Do ponto de vista econômico, a vacinação é considerada uma intervenção capaz de melhorar não somente a sobrevivência como a qualidade de vida de uma população, o que leva ao desenvolvimento econômico e conseqüente redução da pobreza desta mesma população. Como investimento, pode ser comparado ao investimento em educação, pois interfere positivamente não só com a expectativa de vida, mas também com o rendimento intelectual, com a produtividade, com a capacidade de poupança e, por conseguinte, com os investimentos futuros (Bloom, 2005; OMS, 2005; Valentim, 2009). As evidências da importância da saúde para a geração de riquezas, além do próprio bem-estar, têm se refletido no crescimento mundial do mercado de vacinas (Galambos, 2008; Valentim, 2009).

O presente estudo demonstrou que os custos diretos do tratamento da meningite pneumocócica têm componentes que, a princípio, não seriam contabilizados com base em protocolos técnicos, pois cada paciente apresenta uma evolução em particular, e as equipes que o assistem têm condutas também particulares. Complicações graves, como hidrocefalia e infecções secundárias, foram responsáveis pela elevação dos custos em alguns casos, enquanto em outros, os custos foram maiores devido ao elevado preço de antibióticos. Houve casos em que foram necessárias intervenções de alto custo, como derivação ventrículo-peritoneal, drenagem torácica e drenagem óssea, esta última ocorrida em um paciente com anemia falciforme e deficiência da fração C2 do complemento. Pacientes com comorbidades como asma brônquica, por exemplo, necessitaram tratamento específico para elas, o que também contribuiu para o aumento do custo. O mesmo acontece com o custo da utilização dos hemocomponentes.

Os custos diretos do tratamento hospitalar da meningite pneumocócica não estão nunca somente a ela relacionados. Cada paciente, em sua individualidade, apresenta uma condição de saúde particular e única, com co-morbidades, grau de nutrição, maturidade imunológica e capacidade de recuperação únicas. Todos esses fatores interferem na evolução clínica do paciente, e conseqüentemente nos custos da sua hospitalização. Essa é uma das principais limitações encontradas na maior parte dos estudos de custo-de-doença, que utilizam o método de soma de diagnóstico específico, que identifica todos os pacientes com um diagnóstico primário e soma todos os custos para o seu tratamento, sem considerar os custos relacionados a co-morbidades, dependendo de como estas são atribuídas ao diagnóstico primário (Okazaki, 2006).

Quanto ao manejo técnico dos casos, observa-se que a falta de uniformidade na conduta terapêutica eleva significativamente o custo. Este fato é notório no que diz respeito a antibioticoterapia. As diretrizes clínicas mundialmente aceitas nos últimos 10 anos indicam a benzilpenicilina potássica (preço = R\$1,95/5.000.000U) como antibiótico de escolha para o tratamento da meningite pneumocócica. Como no momento da escolha do antibiótico a ser utilizado raramente se conhece o agente etiológico da meningite, está tecnicamente indicado o uso de cefalosporina de terceira geração (particularmente a ceftriaxona – R\$6,00/1g), por apresentar espectro de ação mais amplo (Teele, 2009; Musher, 2009).

No entanto, o que se observou foi que em apenas um dos casos foi usada a penicilina, e em associação à ceftriaxona. A vancomicina (R\$5,27/500mg) foi amplamente usada, ora como monoterapia, ora em associação à ceftriaxona

(R\$6,00/1g), à cefepima (R\$14,5/1g) ou até mesmo ao impenem (R\$16,2/500mg), para o tratamento inicial da meningite ou para o tratamento de infecções secundárias.

Uma hipótese para o uso freqüente de antibióticos de espectro mais amplo é a preocupação com a possibilidade de que a cepa de pneumococo em questão apresente resistência à penicilina. Felizmente a resistência dos pneumococos à cefalosporinas de terceira geração, no estado de São Paulo, ainda é suficientemente baixa (cerca de 2,5%), o que permite que a ceftriaxona continue sendo utilizada empiricamente ^(Carvalhanas et al, 2005).

Procedimentos de alto custo, como tomografias computadorizadas, foram responsáveis pela elevação dos custos do tratamento. Observou-se que, em alguns casos, foram realizadas mais de uma punção lombar, bem como várias radiografias de tórax. Sabe-se que muitas vezes essa conduta é necessária, devido à má evolução clínica do paciente. Existe também a hipótese de um primeiro procedimento não ter uma qualidade técnica satisfatória, e precisar ser repetido para confirmação diagnóstica, com conseqüente elevação dos custos.

A falta de padronização nas condutas diagnósticas e terapêuticas, somada às diferenças na gravidade e na evolução clínica entre os casos, faz com que os custos sejam muito variáveis caso a caso, e mesmo ano a ano.

Conclui-se, então, que os protocolos técnicos e diretrizes clínicas são importantes para a condução dos casos, considerando não somente o desfecho clínico (cura com ou sem seqüelas, ou óbito), mas também os custos hospitalares, pois são capazes de uniformizar as condutas médicas, respeitando a individualidade de cada caso. De fato, os protocolos técnicos têm sido exigidos atualmente como parte da documentação necessária para a Acreditação de um serviço de saúde. E, cada vez

mais, os serviços de saúde, e os hospitais em particular, têm buscado essa Acreditação ^(ONA, 2006).

O tempo de internação também é um fator relevante no que diz respeito aos custos do tratamento. O Sistema Único de Saúde (SUS) repassa aos hospitais, para o tratamento da meningite pneumocócica, o valor de R\$ 865,91 (código de procedimento: 03.03.01.003-7) para uma média de permanência de 6 dias, podendo chegar a 12 dias. A permanência do paciente por mais tempo são faturadas à parte (08.02.01.019-9 – Permanência à maior), com valor diário de R\$20,06. As diárias de UTI também são faturadas à parte (08.02.01.007-5 - R\$508,00) ^(DATASUS, 2009). De fato, atualmente, o gerenciamento de leitos tem sido uma preocupação dos gestores em saúde. O tempo de internação deve ser o menor possível, desde que respeite as condições clínicas de cada paciente.

Os valores encontrados nesta tese com relação ao custo médio da internação por paciente são muito maiores quando comparados com os valores médios pagos por internação hospitalar no SUS (AIH), em pediatria, no Estado de São Paulo, em todos os anos estudados. O valor médio pago pelas AIHs aumentou ao longo dos anos, e variou de R\$397,21 em 1999 a R\$702,00 em 2007 ^(DATASUS, 2009). Mesmo considerando o fato de que os valores médios das AIHs divulgados refletem o valor monetário de cada ano, e que para compará-los com os valores praticados em 2009 seria necessário aplicar a taxa de desconto, observa-se que o tratamento da meningite pneumocócica é, sem dúvida, um tratamento de alto custo, chegando a custar 10 a 20 vezes mais do que o valor médio das AIHs.

Dados obtidos do Sistema de Informações hospitalares do SUS ^(DATASUS, 2009) indicam que o custo do tratamento hospitalar da meningite pneumocócica pelo SUS

tem variado de cerca de R\$1800,00 para as meningites sem complicações, até cerca de R\$16.000,00 para as meningites com complicações neurológicas graves (Vespa et al, 2009). Estes dados são mais próximos dos encontrados nesta tese, o que reforça a sua validade, bem como o alto custo do tratamento desta doença em nosso país.

6 - CONCLUSÃO

Os custos do tratamento hospitalar da meningite pneumocócica em São José dos Campos são muito variáveis, e dependem da conduta médica e das variações dos casos quanto a gravidade e evolução clínica. Em todos os casos são considerados altos, cerca de 10 a 20 vezes maiores que o custo médio de internações pago pelo SUS por AIH.

7 - ANEXOS

Anexo 1

Protocolo:

Iniciais:

Prontuário:

SALA DE EMERGÊNCIA

MEDICAMENTOS			
MEDICAMENTO	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

MEDICAMENTO	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

MATERIAIS			
MATERIAL	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

MATERIAL	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

EXAMES LABORATORIAIS			
EXAME	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

EXAME	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

PROCEDIMENTOS E SERVIÇOS PROFISSIONAIS			
PROCEDIMENTO OU SERVIÇO	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA

MEDICAMENTOS			
MEDICAMENTO	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

MATERIAIS			
MATERIAL	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

EXAMES LABORATORIAIS			
EXAME	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

PROCEDIMENTOS E SERVIÇOS PROFISSIONAIS			
PROCEDIMENTO	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

ENFERMARIA

MEDICAMENTOS			
--------------	--	--	--

MEDICAMENTO	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

MATERIAIS			
-----------	--	--	--

MATERIAL	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

EXAMES LABORATORIAIS			
----------------------	--	--	--

EXAME	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

PROCEDIMENTOS E SERVIÇOS PROFISSIONAIS			
--	--	--	--

PROCEDIMENTO	QUANTIDADE	PREÇO	TOTAL
TOTAL			

CUSTO DAS DIÁRIAS			
-------------------	--	--	--

Internação	Quantidade	Valor R\$	TOTAL
Emergência			
UTI			
Enfermaria			

CUSTO TOTAL DO PACIENTE						
Setor	Medicamentos	Materiais	Procedimentos	Laboratório	Diárias	Total Setor
Emergência						
UTI						
Enfermaria						
Total Item						

Anexo 2



Ao
Departamento de Pediatria

O Presidente da 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 07/12/2009, tomou ciência da execução do Protocolo de Pesquisa nº **1286/09**, intitulado: "**PREVALÊNCIA E CUSTOS HOSPITALARES DA MENINGITE CAUSADA POR STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE NA CIDADE DE SÃO JOSÉ DOS CAMPOS**".

No que tange sua parte empírica está sendo desenvolvido no **HOSPITAL MUNICIPAL DOUTOR JOSÉ DE CARVALHO FLORENCE**, tendo o COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UNIVERSIDADE DE TAUBATÉ, aprovado o estudo em 03.10.07.

Pesquisador (a) Responsável: **PROFA. DRA. ANA MARIA ULHÔA ESCOBAR**

Pesquisador (a) Executante: **BIANCA REZENDE LUCAREVSCHI**

CAPPesq, 07 de dezembro de 2009.

PROF. DR. EDUARDO MASSAD
Presidente
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

8 - REFERÊNCIAS

Ahman H, Käyhty H, Tamminen P, Vuorela A, Malinoski F, Eskola J. Pentavalent pneumococcal oligosaccharide conjugate vaccine PncCRM is well-tolerated and able to induce antibody response in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:134-9.

Ahman H, Käyhty H, Lehtonen H, Leroy O, Froeschle J, Eskola J. *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine is immunogenic in early infancy and able to induce immunologic memory. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:211-6.

Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-Illness studies. *Pharmacoeconomics* 2006;24(9):869-90.

American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis. *Pediatrics* 2000;106:362-366.

American Academy of Pediatrics. Peter, G. (ed) 2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, Am. Academy *Pediatr* 2009;452-61.

Asociación Española De Pediatría. Vacinación contra el *Haemophilus influenzae* tipo b; 1ª. Ed, EGRAF:117-25, 1997.

Austrian R, Gold Jr. Pneumococcal bacteremia with a special reference to bacteremic pneumococcal pneumonia. *Ann Intern Med* 1964;60:759-76.

Austrian R.; Douglas R.M.; Schiffman, G. et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by vaccination. *Trans Assoc Am Physicians* 1976;89:184-189.

Austrian R. Pneumococcus: the first one hundred years. *Rev Infect Dis* 1981;3:183-9.

Austrian R. A reassessment of pneumococcal vaccine. *N Engl J Med* 1984;310: 651-653.

Barry, AL. Antimicrobial resistance among clinical isolates of *Streptococcus pneumoniae* in North America. *Am J Med* 1999;107(Supplement 1A):28-33.

Berezin EN, Carvalho ES, Casagrande ST, Brandileone MCC, Mimissa I, Farhat CK. *Streptococcus pneumoniae* penicillin non-susceptible strains in invasive infections in São Paulo, Brasil. *Pediatr Infect Dis* 1996;15:1051-3.

Bergman A, Hjelmgren J, Rttqvist ARO, Wisløff T, Kristiansen IS, Gberg LDH, Persson KM, Persson U. Cost-effectiveness analysis of a universal vaccination programme with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-7) in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2008;40:721-729.

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.

Bigal ME, Rapoport AM, Bordini CA, Tepper SJ, Sheftell FD, Speciali JG. Burden of Migraine in Brazil: Estimate of Cost of Migraine to the Public Health System and an Analytical Study of the Cost-Effectiveness of a Stratified Model of Care. *Headache* 2003;43:742-754.

Black S, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.

Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.

Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95.

Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, et al.

Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 y of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:810-5.

Brandileone MCC, et al. Prevalence of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains isolated from Brazilian children with invasive infections. *Microb Drug Resist* 1997;3:141-6.

Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos

Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde para o Ministério da Saúde. Brasília, 2007.

Brasil, Ministério da Saúde. Manual de vigilância epidemiológica dos eventos adversos após vacinação. Brasília: Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde, 2008. 183p.

Brasil, Ministério da Saúde. Banco de preços em saúde - versão 1.0.5. Disponível em:

http://portal2.saude.gov.br/BPS/visao/consultapublica/publico_interno_item.cfm.

Acessado em novembro de 2009.

Bratcher PE, Kim KH, Kang JH, Hong JY, Nahm MH. Identification of natural pneumococcal isolates expressing serotype 6D by genetic, biochemical and serological characterization. *Microbiology* 2010;156(Pt 2):555-60.

- Bricks LF. Vacina antipneumocócica: eficácia em diferentes grupos de risco e recentes avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica. Atualização. *J Pediatr* 1994;70:75-81.
- Bricks LF, Cervi MC. Atualidades em doenças infecciosas: manejo e prevenção. São Paulo: Editora Atheneu, 2002.
- Browne K, Miegel J, Stottmeier KD. Detection of pneumococci in blood cultures by latex agglutination. *J Clin Microbiol* 1984;19:649-50.
- Brue SL. História do pensamento econômico. SP: Thomson, 2005.
- Bruyn GA, Zegers BJ, van Furth R. Mechanisms of host defense against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1992;14:.251-62.
- Bryant KA, Block SL, Baker SA, Gruber WC, Scott DA; PCV13 Infant Study Group. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):866-75.
- Butler JC, Breiman RF, Lipman BB, Hofmann J, Facklam RR. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* infections among preschool children in the United States, 1978-1994: implications for vaccine strategies. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:503-10.
- Butler JC. Epidemiology of pneumococcal serotypes and conjugate vaccine formulations. *Microb Drug Resist* 1997;3(2):125-9.
- Butler JC, Shapiro ED, Carlone GM. Pneumococcal Vaccines: History, Current Status and Future Directions. *Am J Med* 1999;107(1A):69S- 76S.
- Carvalhanas TRMP, Brandileone MCC, Zanella RC. Meningites bacterianas. *BEPA* 2005;17:15-26.

Castañeda E, Leal AL, Castillo O, de La Hoz F, Vela MC, Arango M, Trujillo H, Levy A, Gama ME, Calle M, Valencia ML, Parra W, Agudelo N, Mejía GI, Jaramillo S, Montoya F, Porras H, Sánchez A, Saad AJ, Di Fabio JL, Homma A, and the pneumococcal study group in Colombia. Distribution of capsular types and antimicrobial susceptibility of invasive isolates of *Streptococcus pneumoniae* in colombian children. *Microb Drug Resist* 1997;3(2):147-51.

Centers for Disease Control and Prevention. Certification of poliomyelitis eradication – the Americas. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1994;43:720-2.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preventing pneumococcal disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2000. *MMWR Recomm Rep.*2000;49(RR-9):1-35.

Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep,* 2006;55(RR15):1-48.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in young children before licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine - United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Mar 12;59(9):253-7.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010 Mar 12;59(9):258-61.

Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (CVE). Norma técnica do programa de imunização / Brigina Kemps [et al]. São Paulo: CVE, 2008. 68p.

Centro De Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (CVE). Doenças agudas transmissíveis. Disponível em: <http://www.cve.saude.sp.gov.br>. Acessado em novembro de 2009.

Chan B, Coyte P, Heick C. Economic impact of cardiovascular disease in Canada. *Can J Cardiol* 1996;12:1000-1006.

Choi BCK, Pak AWP. A method for comparing and combining cost-of-illness studies: an example from cardiovascular disease. *Chronic diseases in Canadá* 2002;23(2).

Cohen R, et al. Change in nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* resulting from antibiotic therapy for acute otitis media in children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16: 555-60.

Curtis L, Netten A. Unit costs of health and social care. PSSRU. University of Kent, 2006.

Cyrillo D, Aguirre B, Paulani L, Campino ACC, Oliveira RG, Pაცეც JD. Custos diretos no tratamento de AIDS no Brasil: Metodologias e Estimativas Preliminares, Relatório de Conteúdo Estimativa dos Custos dos Tratamentos da AIDS no Brasil – 1996, Sub-projeto CA-96, FIPE, MS, PN DST/AIDS, SP: 1998.

Dagan R, Melamed R, Muallem M, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996;174:1271-8.

Dagan R, Leibovitz E, Greenberg D, Yagupsky P, Fliss DM, Leiberman A. Dynamics of pneumococcal nasopharyngeal colonization during the first days of antibiotic treatment in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:880-5.

DATASUS. Informações de saúde. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>.

Acessado em novembro de 2009.

DATASUS. Sistema SIGTAB. Tabela de procedimentos. Disponível em:

<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acessado em novembro de 2009.

DATASUS. Sistema de Informação Hospitalar (SIH/SUS). Disponível em:

<http://www.datasus.gov.br>. Acessado em novembro de 2009.

Davies JAV. The response of infants to inoculation with type I pneumococcus carbohydrate. *J Immunol* 1937;33:1-7.

Di Fabio JL, Homma A, de Quadros C. Pan American Health Organization Epidemiological Surveillance Network for *Streptococcus pneumoniae*. *Microb Drug Resist* 1997;3(2):131-3.

Drummond M, O'Brien BV, Stoddart G, Torrance G. *Methods for the economic Evaluation of Health Care Programmes*. New York: Oxford University Press, 1997.

Ekwurzel GM, Simmons JS, Dublin LI, et al. Studies on immunizing substances in pneumococci. VIII. Report on field tests to determine prophylactic value of a pneumococcus antigen. *Public Health Rep* 1938;53:1877-93.

Eskola J, Kilpi T, Palmu A, et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344(6):403-9.

Evans W, Hansman D. Tetracycline-resistant pneumococci. *Lancet* 1963;1:451.

Ferreira LLM, Carvalho ES, Berezin EM, Brandileone MC. Colonização e resistência antimicrobiana de *Streptococcus pneumoniae* isolado em nasofaringe de crianças com rinofaringite aguda. *J Pediatr Rio de Janeiro* 2001;77(3):227-34.

- Finland M, Barnes MW. Changes in occurrence of capsular serotypes of *Streptococcus pneumoniae* at Boston City Hospital during selected years between 1935 and 1974. *J Clin Microbiol* 1997;5:154-66.
- Fiúza EPS, Lisboa MB. Bens credenciais e poder de mercado: um estudo econométrico da indústria farmacêutica brasileira. Seminários EPGE, 2001.
- Francis Jr T, Tillett WS. Cutaneous reactions in pneumonia. The development of antibodies following the intradermal injection of type-specific polysaccharide. *J Exp Med* 1930;52:573-85.
- Fraser Dw, Darby Cp, Koehler Re. Risk factors in bacterial meningitis: Charleston County, South Carolina. *J Infect Dis* 1973;127:271-7.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Amostra de Domicílios (PNAD). Cd-rom 2003.
- IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2000. Disponível em:
<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/default_censo_2000.shtm>
Acessado em novembro de 2009.
- Go ES, Ballas ZK. Anti-pneumococcal antibody response in normal subjects: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:205-15.
- Gold M, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. Cost-Effectiveness in Health and Medicine. Oxford: Oxford University Press, 1996.
- Gray Bm, Coverse Gm, Dillon Hc. Epidemiological studies of *Streptococcus pneumoniae* in infants: acquisition, carriage and infection during the first 24 months of life. *J Infect Dis* 1980;142:923-33.

Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR.

Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunization with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis. *Lancet* 2007;369: 1179-86.

Guillemot D, Carbon C, Balkau B, Geslin P, Leucoeur H, Vanzelle-Veroroëdan F,

Bouvenot G, Eschwège E. Low dosage and Long Treatment Duration of β -lactam. Risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 1998;279(5):365-70.

Gyldmark M. A review of cost studies of intensive care units: problems with the cost concept. *Crit Care Med*, 1995;23(5):964-72.

Haddix AC, Teutsch SM, Shaffer PA, Duñet DO (eds). *Prevention Effectiveness: A Guide to Decision Analysis and Economic Evaluation*. New York: Oxford University Press, 1996.

Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, et al.

Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 y of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:779-81.

Hausdorff WP, Bryant J, Kloek C, Paradiso PR, Siber GR. The contribution of specific pneumococcal serogroups to different disease manifestations: implications for conjugate vaccine formulation and use; part II. *Clin Infect Dis* 2000;30:122-40.

Henrichsen J. Six newly recognized types of *Streptococcus pneumoniae*. *J Clin Microbiol* 1995;33(10):2759-62.

Hoiby EA, Frøholm LO, Aaberge IS, Hareide B, Lystad A, Nøkleby H. Increased use of pneumococcal vaccine in Norway. Oslo: Norwegian Institute of Public Health, 1996.

Hortal M, and the Pneumococcus Study Group: Algorta G, Bianchi I, Borthagaray G, Cestau I, Camou T, Castro M, de Los Santos M, Diez R, dell'Acqua L, Galiana A, Giordano A, Giordano P, Lopez-Chemi G, Milanese N, Mogdasy C, Palacio R, Pedreira W, Pisano A, Pivel L. Capsular type distribution and susceptibility to antibiotics of *Streptococcus pneumoniae* clinical strains isolated from uruguayan children with systemic infections. *Microb Drug Resist* 1997;3(2):159-63.

Howie VM, Ploussard JH, Sloyer Jr JL. The "otitis prone" condition. *Am J Dis Child* 1969;129:676-8.

Imöhl M, van der Linden M, Mutscher C, Reinert RR. Serotype distribution of invasive pneumococcal disease during the first 60 days of life. *Vaccine* 2010 May 13.

Jacobs MR. Respiratory tract infection: epidemiology and surveillance. *J Chemother* 1997;9 (Supplement 3):10-17.

Klein JO. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. *Rev Infect Dis* 1981;3:246-53.

Koopmanschap M, Rutten F. A practical guide for calculating indirect costs for disease. *Pharmacoeconomics* 1999;10:460-466.

Korkeil AM, Lehtonen H, Ahman H, Leroy O, Eskola J, Käyhty H. Salivary anti-capsular antibodies in infants and children immunized with *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharides conjugate to diphtheria or tetanus toxoid. *Vaccine* 2000;18:1218-26.

Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, Thomas AR, Harrison LH, Bennett NM, Farley MM, Facklam RR, Jorgensen JH, Besser J, Zell ER, Schuchat A, Whitney CG. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med* 2006;354:1455-63.

Labelle R, Stoddart G, Rice T. A re-examination of the meaning and importance of supplier-induced demand. *J Health Econ* 1994;13(3):369-72.

Lloyd-Evans N, O'dempsey TJ, Baldeh I, Secka O, Demba E, Todd JE, et al. Nasopharyngeal carriage of pneumococci in Gambian children and their families. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15: 866-71.

Lovgren M, et al. Evolution of an international external quality assurance model to support laboratory investigation of *Streptococcus pneumoniae*, developed for the SIREVA project in Latin America, from 1993 to 2005. *J Clin Microbiol* 2007 Oct;45(10):3184-90.

Lucarevski BR, Baldacci ER, Bricks LF, Bertoli CJ, Teixeira LM, Mendes CMF, Oplustil C. Colonização de orofaringe por *Streptococcus pneumoniae* em crianças de creches municipais de Taubaté-SP: correlação entre os principais sorotipos e a vacina pneumocócica conjugada heptavalente. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(3):215-20.

Macleod CM, Hodges RG, Heidelberger M, et al. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945;82:445-65.

Mbelle N, Huebner RE, Wasas AD, Kimura A, Chang I, Klugman KP. Immunogenicity and impact on nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1999;180:1171-6.

- McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Lloyd A. The cost burden of paediatric pneumococcal disease in the UK and the potential cost-effectiveness of prevention using 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 2003;21:2564-72.
- Mogyorosy Z, Smith P. The main methodological issues in costing health care services: a literature review. CHE Research Paper 7. The University of York, 2005.
- Moore RS, Mao Y, Zhang J, Clarke K. Economic burden of illness in Canada, 1993. Ottawa: Health Canada, Laboratory Centre for Disease Control, 1997. (Also at <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ebic-femc93/>)
- Moore RS, Wielgosz AT, Johansen HL, Taylor GW. The cost of cardiovascular diseases in Canada, 1993. Internal document. Ottawa: Health Canada, Laboratory Centre for Disease Control, 1998.
- Morsanutto A, Berto P, Lopatriello S, Gelisio R, Voinovich D, Cippo PP, Mantovani LG. Major complications have an impact on total annual medical cost of diabetes. Results of a database analysis. *Journal of diabetes and its complications* 2006;20:163-9.
- Mufson MA, Stanek RJ. Bacteremic pneumococcal pneumonia in one american city: a 20-year longitudinal study, 1978-1997. *Am J Med* 1999;107(Supplement 1A):34-43.
- Musher DM. *Streptococcus pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's. Principles and practice of infectious diseases. 7a. ed, New York, Churchill Livingstone, 2009.
- Mushkin, SJ. Toward a Definition of Health Economics. *Public Health Reports*. 1958;73(9):785-93.

Nesin M, Ramirez M, Tomasz A. Capsular transformation of a multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in vivo. *J Infect Dis* 1998;177:707-13.

Newhouse JP. Medical care costs: how much welfare loss? *Journal of Economic Perspectives* 1992;6(3):3-21.

Novaes HMD. Avaliação de programas, serviços e tecnologias em saúde. *Rev Saúde Pública* 2000;34(5).

Obaro Sk, Huo Z, Banya Wa, et al. A glycoprotein pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to a pneumococcal polysaccharide vaccine in Gambian children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:1135-40.

Okazaki R. Identificação de ineficiências na cadeia de valor da saúde a partir da análise da gestão de compras de quatro hospitais privados no município de São Paulo [tese]. São Paulo: Fundação Getúlio Vargas, 2006.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Who guide to cost-effectiveness analysis.

What is generalized cost-effectiveness analysis. Edited by Tan Torres Edejer T, Baltussen R, Adam T, Hutubessy R, Acharya A, Evans DB, Murray CJL, 2003.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Vaccine Introduction Guidelines. Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation, 2005.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Who guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, 2008.

OMS, Organização Mundial da Saúde. Reporto of a meeting on priorities for pneumococcal and *Haemophilus influenzae* type b (Hib) vaccine development and introduction. Geneva, February 9-12, 1999. WHO/V&B/01.14 Available from:

<http://www.who.int/vaccines-documents/DoxGen/H4-Inno.htm>. Acesso em novembro 2009.

OMS¹, Organização Mundial da Saúde. United Nations Development Programme (UNDP). Investing in development- A practical guide to achieve the Millennium Development Goals. 2005. Available from: www.unmillenniumproject.org/reports/fullreport.htm. Acessado em novembro de 2009.

Ozelo MC, Villaça PR, Almeida JOS, Bueno TMF, Miranda PAP, Karamalis M. A cost evaluation of treatment alternatives for mild-to-moderate bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors in Brazil. *Haemophilia* 2007;13:462–469.

Pires RBR, Takeda AK, Melles CEA, Taunay AE. Detecção de antígenos polissacarídicos capsulares e tipagem de *Streptococcus pneumoniae* em líquido cefalorraquidiano pela contraímunoeletroforese. *Rev Inst Adolfo Lutz* 1982;42:1-8.

Poehling KA, Talbot TR, Griffin MR, Craig AS, Whitney CG, Zell E, Lexau CA, Thomas AR, Harrison LH, Reingold A, Hadler JL, Farley MM, Anderson BJ, Schaffner W. Invasive pneumococcal disease among infants before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA* 2006;295:1668-1674.

Poole MD. Antimicrobial therapy for sinusitis. *Otol Clin N Am* 1997;30:331-9.

Prymula R, Schuerman L. 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* PD conjugate vaccine: Synflorix. . *Expert Rev Vaccines*. 2009 Nov;8(11):1479-500.

Rossi A, Ruvinsky R, Regueira M, Corso A, Pace J, Gentile A, Di Fabio JL, and the *Streptococcus pneumoniae* Working Group. Distribution of capsular types and penicillin-resistance of strains of *Streptococcus pneumoniae* causing systemic infections in argentinian children under 5 years of age. *Microb Drug Resist* 1997;3(2):135-40.

Rynnel-Dagöö B, Forsgren J, Freijd A, Lindberg K. Rationale for antibiotic therapy in pediatric ear, nose and throat infections: immunologic issues. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:15-20.

Schrag SJ, Beall B, Dowell SF. Limiting the spread of resistant pneumococci: biological and epidemiologic evidence for the effectiveness of alternative interventions. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:588-601.

Schreiber Jr, Jacobs Mr. Antibiotic-resistant pneumococci. *Ped Clin N Am* 1995;42(3):519-37.

Schuchat A, et al. Bacterial meningitis in the United States in 1995. *N Engl J Med* 1997;337:970-6.

Sessegolo JF, Levin ASS, Levy CE, Asensi M, Facklam RR, Teixeira LM. Distribution of serotypes and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* strains in Brazil from 1988 to 1992. *J Clin Microbiol* 1994;32:906-11.

Smith MD, et al. Health care cost, quality and outcomes. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, Lawrenceville, New Jersey, USA, 2009.

Sorensen RV, et al. Response to a heptavalent conjugate *Streptococcus pneumoniae* vaccine in children with recurrent infections who are unresponsive to the polysaccharide vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:685-91.

Sutliff WD, Finland M. Antipneumococci immunity reactions in individuals of different ages. *J Exp Med* 1932;55:837-52.

Swartz MN. Bacterial meningitis - a view of the past 90 years. *N Engl J Med* 2004;18(351):1826-1828.

Talbot TR, Poehling KA, Hartert TV, et al. Reduction in high rates of antibiotic-nonsusceptible invasive pneumococcal disease in Tennessee after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine. *Clin Infect Dis*. 2004;39:641-648.

Teele DW. Pneumococcal infections. In: Feign RD, Cherry JD. *Textbook Pediatr Infect Dis* 2009;1: 6^a. ed.

Teixeira LM, Andrade JRC, Lourenço NJ. Serotypes and antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* isolated in Rio de Janeiro, Brasil. *Rev Microbiol São Paulo* 1988;19:93-4.

Valentim J. Avaliações econômicas de programas de vacinação: as estimativas de custos em intervenções preventivas [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009. 186p.

Veenhoven R, Bogaert D, Uiterwaal C, et al. Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study. *Lancet* 2003;361(9376):2189-95.

Vespa G, Constenla DO, Pepe C, Safadi MA, Berezin E, de Moraes JC, de Campos CA, Araujo DV, de Andrade AL. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2009 Dec;26(6):518-28.

White B. *Biology of the Pneumococcus*. New York, Commonwealth Fund, 1938.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Increasing prevalence of multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae* in the United States. *N Engl J Med* 2000;343:1917-24.

Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Lynfield R, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003;348:1737-46.

Wisloff T, Abrahamsen TG, Bergsaker MA, Lovoll O, Moller P, Pedersen MK, Kristiansen IS. Cost-effectiveness of adding 7-valent pneumococcal conjugate (PCV-7) vaccine to the Norwegian childhood vaccination programme. *Vaccine* 2006;24:5690-9.

Wong EYH, Chou SL, Lamoureux EL, and Keeffe JE. Personal costs of visual impairment by different eye diseases and severity of visual loss, *Ophthalmic Epidemiol* 2008;15(5):339 – 344.

Wright AE, Morgan WP, Colebrook L, et al. Observations on prophylactic inoculation against pneumococcus infections, and on the results which have been achieved by it. *Lancet* 1914;1:87-95.

Zenni MK, Cheatham SH, Thompson JM, Reed GW, Batson AB, Palmer PS, et al. *Streptococcus pneumoniae* colonization in the young child: association with otitis media and resistance to penicilin. *J Pediatr* 1995;127:533-7.