

Jéssica Vespa Presa

Avaliação de Custo Efetividade da Vacina Pneumocócica Conjugada na Prevenção  
da Doença Pneumocócica no Brasil

Dissertação apresentada ao curso de Pós-  
Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas da Santa Casa de São Paulo para  
obtenção do título de Mestre em Medicina

São Paulo

2012

Jéssica Vespa Presa

Avaliação de Custo Efetividade da Vacina Pneumocócica Conjugada na Prevenção  
da Doença Pneumocócica no Brasil

Dissertação apresentada ao curso de  
Pós-Graduação da Faculdade de  
Ciências Médicas da Santa Casa de  
São Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Medicina

Área de Concentração: Ciências da  
Saúde

Orientador: Prof. Dr. Eitan N. Berezin

São Paulo

2012

## **FICHA CATALOGRÁFICA**

**Preparada pela Biblioteca Central da**

**Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**

Presa, Jessica

Avaliação de custo-efetividade da vacina pneumocócica conjugada na prevenção da doença pneumocócica no Brasil./ Jessica Presa. São Paulo, 2011.

Dissertação de Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.

Área de Concentração: Ciências da Saúde

Orientador: Eitan N. Berezin

1. Análise custo-benefício 2. Vacinas pneumocócicas 3. Vacinas conjugadas 4. Infecções pneumocócicas/economia 5. Infecções pneumocócicas/prevenção & controle 6. Economia farmacêutica

BC-FCMSCSP/64-11

## Dedicatória

Dedico a vocês:

Minha mãe Raquel com quem eu sempre posso contar.

Minhas filhas Giulia e Lorena que são minhas  
inspirações.

Meu marido, Vespa, que está sempre ao meu lado.

## **Agradecimentos**

A Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e a Capes.

Dr Eitan N Berezin, Professor Adjunto Departamento de Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

À amiga e incentivadora Roberta Dyonísio Canavieira Monteiro

A equipe da MedInsight por todo o apoio na construção do modelo.

A Mirtes Dias de Souza, da secretaria da Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo, por estar sempre disposta a nos ajudar.

## Abreviaturas e Símbolos

CBA – Análise de custo benefício

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CEA – Análise de custo-efetividade

CUA – Análise de custo-utilidade

CRM – Cross reaction mutant (variante não tóxica da toxina diftérica)

DPI – Doença pneumocócica invasiva

EUA – Estados Unidos da América

Hib – *Haemophilus influenzae* tipo b

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

NCKP – *Northern California Kaiser Permanente effectiveness trial*

OMA – Otite média aguda

OMS – Organização Mundial da Saúde

PIB – Produto interno bruto

PNI – Programa Nacional de Imunizações

PRHOAHSA - Programa de Estudos Avançados em Administração Hospitalar e de Sistemas de Saúde

QALY - Anos ajustados a qualidade

RCEI - Razão de custo efetividade incremental

SIREVA – Sistema Regional de Vacinas

VPC – Vacina pneumocócica conjugada

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	8
1.1. Tipos de Análises Econômicas.....	8
1.2. Doença Pneumocócica .....	11
1.3. Vacinas Pneumocócicas Conjugadas.....	12
1.3.1. Vacina Pneumocócica Conjugada 13 valente.....	15
1.3.2. Vacina Pneumocócica Conjugada no Brasil.....	16
2. OBJETIVOS .....	17
3. MÉTODOS.....	18
4. RESULTADOS .....	22
4.1. Caso Base.....	22
4.2. Cenário Secundário.....	24
4.3. Análise de sensibilidade.....	24
5. DISCUSSÃO.....	25
6. CONCLUSÕES .....	28
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	29
RESUMO .....	36
ABSTRACT .....	37
ANEXOS.....	38

## 1. INTRODUÇÃO:

Os recursos em saúde são escassos e as demandas da sociedade são muitas. Como fazer as escolhas de alocação desses recursos de forma adequada é um grande desafio. A Economia da Saúde é uma especialidade que tem por objetivo melhorar a eficiência dos gastos no sistema de saúde, analisando os custos, benefícios e para disponibilizar um tratamento e o ganho em saúde em termos de redução de morbi-mortalidade (CDC 2011a; Detsky, Laupacis 2007; Meltzer MI 2001).

A relação entre medicamentos e economia é estudada pela farmacoeconomia, a qual representa uma área da economia da saúde, que foi utilizada intuitivamente durante muitos anos, emergindo como disciplina no final da década de 1980, devido ao agravamento da crise financeira do setor da saúde e dos custos com medicamentos (Del Nero et al 1995; CDC 2011a).

### 1.1. Tipos de Análises Econômicas

Os tipos de análises **econômicas em saúde** que auxiliam a tomada de decisão são as análises de custo-benefício, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-minimização (CDC 2011a; Detsky, Laupacis 2007; Meltzer MI 2001).

A **Análise Custo-Benefício** (CBA) é uma técnica de avaliação econômica onde as medidas de todas as conseqüências positivas (o que se economiza) e negativas (o que se gasta) de uma intervenção ou programa são demonstrados em termos financeiros. Então, todos os custos e benefícios devem ser expressos em termos monetários, incluindo o valor das vidas humanas perdidas ou salvas como resultado da intervenção. O resultado da análise é mostrado em uma razão do que se economizou pelo que se gastou, são monetários. Se esta razão for maior que um, é porque os benefícios superam os custos; se menor que um, os custos superam os benefícios (CDC 2011a; Meltzer MI 2001).

A **análise de custo-efetividade** (CEA) analisa os custos financeiros e os resultados em saúde (clínicos) de uma estratégia de intervenção alternativa. Ela leva em conta o custo em unidades monetárias dividido por uma unidade não monetária, chamada unidade natural, por exemplo, anos de vida salvos ou seqüelas evitadas



(inclusive mortes) após intervenção ser implementada. A CEA é a melhor opção quando comparamos duas ou mais intervenções para um mesmo desfecho em saúde. Trata-se da modalidade mais utilizada nas análises econômicas em saúde. (CDC 2011a; Detsky, Laupacis 2007; Meltzer MI 2001).

### **Conceito de custo-efetivo (custo incremental)**

As eficiências comparativas de dois tratamentos são medidas pela relação incremental de custo-efetividade. Esta é definida como o custo incremental (adicional) do tratamento dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado. Este “benefício” é expresso, por exemplo, como “anos de vida salvo”. A intervenção é dita custo-efetiva se produz um melhor desfecho clínico para um custo incremental (adicional) justificável. A determinação de quanto à efetividade adicional justifica o custo extra é tomada pela sociedade e depende de valores sociais e da disponibilidade de recursos (CDC 2011a; Detsky, Laupacis 2007; Meltzer MI 2001). A Organização Mundial de Saúde recomenda o valor de três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* do país onde a análise foi realizada, como limite de custo-efetividade justificável para aquele contexto. O PIB per capita do Brasil para 2011 é de R\$21.600,00 (WHO 2003).

A **análise de custo-utilidade** (CUA) é um tipo de análise de custo-efetividade, onde os resultados em saúde são expressos em utilidade ou qualidade. O resultado em saúde incluído na análise são os anos de vida ajustados a qualidade (QALYs) e anos de vida ajustados a desabilidade ou incapacidade (DALYs). A valoração dos anos de vida após a doença e possíveis limitações impostas pela doença ou seqüelas que ela pode causar, ou seja, o quanto de vida com qualidade é o foco da análise (Meltzer MI 2001).

Os custos utilizados nas análises econômicos podem ser classificados em custos diretos, indiretos e intangíveis (CDC 2011a; Meltzer MI 2001):

**Custos diretos:** são aqueles diretamente resultantes das intervenções em saúde. Os custos diretos são divididos em médicos e não-médicos. Exemplos de custos diretos médicos são: as diárias hospitalares, os exames complementares, os medicamentos, as próteses e órteses e honorários médicos. Exemplos de custos diretos não-médicos são: o transporte do paciente ao hospital, custo de alimentação,

residência temporária e os honorários de contratação de um “cuidador” temporário para o período de convalescença do paciente.

- **Custos indiretos:** resultam da perda de produtividade associada ao absenteísmo pela doença ou à mortalidade precoce. Exemplos de custos indiretos são: o referente à falta de produtividade de um trabalhador doente ou em consulta ambulatorial e o do acompanhante de uma criança enferma, temporariamente impedido de trabalhar. São também chamados de custos sociais.

- **Custos intangíveis:** Os intangíveis são custos de difícil mensuração monetária. Embora muito importantes para os pacientes, ainda necessitam de significado econômico. São os custos do sofrimento, da dor, da tristeza, da redução da qualidade de vida.

A definição da perspectiva (ponto de vista) da análise econômica é outro passo importante, pois os desfechos e os custos de se utilizar uma intervenção dependem da perspectiva da análise. Existem potenciais conflitos de interesse entre os vários participantes do sistema de saúde: médicos, pacientes, operadoras de planos de saúde, governo e sociedade. Adota-se, sempre que possível, a perspectiva da sociedade, onde todos os custos e desfechos incorridos são computados, independentes de quem financiou ou de quem se beneficiou de determinada intervenção. Por exemplo, na **perspectiva do pagador** (Ministério da Saúde, operadora de plano de saúde) o custo direto (hospitalização, honorários médicos) relacionado à intervenção é mensurado, porém o custo indireto resultante da improdutividade e absenteísmo não é computado, pois não é contemplado por este pagador. Na **perspectiva da sociedade**, tanto custo direto quanto indireto possui importância na análise e, por este motivo, ambos são coletados e estimados (CDC 2011a, Detsky, Laupacis 2007; Meltzer MI 2001).

São incluídos todos os custos e desfechos relevantes, utilizando-se a revisão sistemática da literatura para definição das probabilidades de desfechos (evidência documentada) e coleta de todos os custos para estimativa da utilização de recursos com valoração dos mesmos.

Muitas análises ocorrem em diferentes momentos no horizonte de tempo do estudo. Para realizar comparação direta entre custos e desfechos em diferentes

momentos no período de tempo estudado, é necessário realizar o chamado “desconto”. É particularmente importante em saúde, onde o custo pode ocorrer imediatamente, enquanto o desfecho ocorre tardiamente, por exemplo, em programas preventivos como vacinação ou para tratamentos de doenças crônicas. Trata-se da aplicação de uma taxa de desconto para obter o valor presente de todos os custos que acontecem em diferentes momentos no tempo. Nas análises econômicas em saúde varia de 3 a 6% (CDC 2011a; WHO 2003; Meltzer MI 2001).

Nas análises de sensibilidade, a estabilidade do modelo pode ser testada conclusão pela variação de algumas premissas (Exemplo: incidência da doença, capacidade instalada de leitos, percentual de cobertura de imunização da população, custo da vacina, etc) (CDC 2011a; WHO 2003; Meltzer MI 2001).

As análises econômicas muitas vezes envolvem uma quantidade grande de dados e uma complexidade da evolução das doenças. São então utilizados modelos matemáticos para simular as condições em que intervenção pode ser usada. São incluídos no modelo todos os dados disponíveis de custo, incidência da doença e suas sequelas na população e a eficácia esperada da intervenção.

A utilização destes conceitos de economia da saúde pode auxiliar decisões em saúde no cenário que vivemos, onde muitas tecnologias e drogas novas surgem a cada ano, porém o orçamento em saúde é sempre mais restrito do que gostaríamos (CDC 2011a; WHO 2003; Meltzer MI 2001).

## **1.2. Doença Pneumocócica**

O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é a principal causa de pneumonia adquirida na comunidade, bacteremia e meningite tanto em crianças como em adulto (Lynch, Zhanel 2009; CDC 2011b). É considerado um problema de saúde pública em desenvolvimento, sendo responsável por mais de um milhão de óbitos por ano em crianças menores de 5 anos, a maioria por pneumonia (Fedson, Musher 2004; WHO 2007; Rudan et al 2004). As doenças pneumocócicas (DP) são classificadas em invasivas e não invasivas. As doenças não invasivas são otite média aguda (OMA), sinusite, bronquite e pneumonia não bacterêmica (CDC 2011b; WHO 2007). Já as doenças pneumocócicas invasivas (DPI) são aquelas nas quais se isola a bactéria de sítios normalmente estéreis, como pneumonia bacterêmica,

meningite, bacteremia e sepse (CDC 2011b; WHO 2007). As outras doenças invasivas, como peritonite, artrite e osteomielite são menos comuns (WHO 2007; Bricks, Berezin 2006). A infecção pelo pneumococo é uma importante causa de morbidade e mortalidade no mundo (WHO 2007).

Dados brasileiros sobre a incidência das doenças pneumocócicas, inclusive as invasivas, são escassos. Mesmo a meningite, que é uma doença de notificação compulsória, não fornece a incidência da doença em nosso país. Reis et al, mostraram a incidência da meningite pneumocócica na Bahia de 24,7 por 100.000 e uma letalidade de 42% (Reis et al 2002). Estudo realizado na Holanda para avaliação de crianças com diagnóstico de meningite pneumocócica mostrou que 35% das crianças sobreviventes tiveram seqüelas, sendo que 19% foram auditivas e 25% neurológicas (Kornelisse et al 1995).

Estudo realizado no Chile, que incluiu crianças com febre atendidas em serviços de emergência, mostrou que a incidência de sepSES pneumocócica é de 11,59 por 100.000, com letalidade de 35,3% (Lagos et al 2002).

Um estudo brasileiro de base populacional demonstrou que a incidência de pneumonias pneumocócicas invasiva em menores de 3 anos é de 37.2 por 100,000 (Andrade et al 2011). Outro estudo brasileiro mostrou que a incidência de pneumonia por qualquer causa é de 15.330 por 100.000 (Barreto et al 1994). Dados Latino-americanos publicados na revista Pan-americana de Saúde mostram que a taxa de letalidade da pneumonia é de 3% (Valenzuela 2009) na região e dados da OMS, demonstram que a hospitalização por pneumonia é de 9,2% (Rudan et al 2004).

A literatura brasileira também mostra que a incidência de OMA qualquer causa é de 91.200 por 100.000 (Miura et al 2005) e dados americanos, que a taxa de letalidade por OMA por qualquer causa é de 0% e a hospitalização por OMA é de 0,04% (Teele et al).

Devido à alta freqüência e gravidade da doença, estratégias de prevenção da doença pneumocócica são essenciais (OMS 2007).

### **1.3. Vacinas pneumocócicas Conjugadas**

As vacinas pneumocócicas conjugadas foram desenvolvidas para oferecerem proteção já no primeiro ano de vida (WHO 2007; Black 2000). A conjugação dos polissacarídeos a uma proteína faz com que a vacina conjugada seja imunogênica em menores de 2 anos de vida e seja capaz de induzir uma resposta imune baseada em célula T, além de desenvolver memória imune (WHO 2007). Em fevereiro de 2000 o FDA, nos Estados Unidos da América (EUA), primeiramente licenciou a vacina pneumocócica conjugada heptavalente (Prevenar®, Wyeth), para prevenção de doença pneumocócica invasiva em menores de cinco anos. A vacina foi indicada com base nos resultados do *Northern California Kaiser Permanente effectiveness trial* (NCKP), um ensaio clínico controlado, randomizado, duplo-cego, com 37 868 crianças, das quais 18 927 receberam a vacina pneumocócica conjugada (VPC7) e o restante recebeu vacina conjugada meningocócica tipo C em três doses aos 2, 4 e 6 meses de idade, seguidas de um reforço entre 12 e 15 meses de idade (Black et al 2000). Este estudo demonstrou eficácia da VPC7 contra DPI de 97,4% (IC 95%, 82,7 a 99,9%) e também redução de 7% nos casos de otite média aguda por todas as causas (Black et al 2000). Esta redução modesta nas taxas de OMA é muito importante do ponto de vista de saúde pública uma vez que a otite é mais de 100 vezes mais comum que as doenças invasivas e é responsável por grande parte dos custos da doença pneumocócica (CDC 1997).

Um estudo realizado nesta mesma população avaliou a redução de pneumonia por todas as causas e demonstrou que a VPC7 reduziu as pneumonias radiologicamente comprovadas nos menores de 5 anos em 20,5% e 32,3% nos menores de 1 ano (Black et al 2002). Os outros dois estudos avaliaram a eficácia da vacina para OMA (Eskola et al 2001), com redução de 6%, e para doença pneumocócica invasiva em população com alto risco para a doença, a população Navajo e Apache, com redução de 76,8% (O'Brien et al 2003).

Segundo o CDC, de 1998/1999 para 2005 a incidência global de DPI nos EUA caiu de 98.7 para 23.4 casos por 100.000 graças principalmente à redução na circulação dos sorotipos vacinais (CDC 2008). Enquanto em 1998-1999 80% das infecções pneumocócicas invasivas eram causadas por sorotipos vacinais, em 2005 esta frequência caiu para 7%. Houve uma queda de 77% nas doenças pneumocócicas por qualquer sorotipo em menores de cinco anos (CDC 2008).

Desde a introdução da VPC7 nos EUA houve redução substancial no número de casos de doença pneumocócica invasiva em vacinados e não vacinados (Pilishvili et al 2010). Este benefício adicional, de proteger também a população não vacinada, é conhecido como “efeito indireto” ou “proteção de rebanho” (Musher et al 2006). Isto se deve à redução da colonização nasofaríngea, diminuindo a chance de transmissão dos sorotipos vacinais a outras crianças e aos adultos (Musher et al 2006; Kellner et al 2008; Hammitt et al 2006). A taxa de redução de DPI na população não vacinada foi de 38% em pessoas de cinco à < 15 anos, 47% de 15 à < 45 anos, 20% de 45 à < 65 anos e de 18 a 36% em maiores de 65 anos (Ray et al 2006; Whitney et al 2003). Além disso, houve redução de 35% de doenças invasivas causadas por cepas resistentes a antibióticos (Whitney et al 2003) e também uma redução nos casos de otite média aguda (Wals et al 2009). Outros países que introduziram a vacina em seu calendário obtiveram resultados semelhantes (Vestrheim et al 2010; Mooney et al 2008).

A VPC7 contém os polissacarídeos capsulares de sete sorotipos de pneumococo (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) conjugados individualmente a um variante não tóxico da toxina diftérica, o CRM 197 (Black et al 2000). Os sorotipos foram selecionados por serem os mais prevalentes nos EUA na era pré vacina, representando 83% das DPI em menores de 4 anos de idade (Black et al 2000). Já nos países em desenvolvimento a prevalência desses sorotipos é cerca de 60%, sendo que os sorotipos 1 e 5 não contemplados na vacina tem maior importância (WHO 2007). No Brasil estima-se que a cobertura oferecida pela vacina 7-valente seja de 72,2% pelos dados do SIREVA II de 2000 a 2010 (OPS 2010).

A VPC7 foi introduzida em outros países além dos EUA num esquema de três doses no primeiro ano de vida (a primeira a partir de dois meses de idade) seguida de uma dose de reforço entre 12 e 18 meses de idade (Ho et al 2011; Picazo et al 2011; Rodenburg et al 2010; Rückinger et al 2009; Lepoutre et al 2008). Alguns países implementaram a VPC7 em um esquema de doses reduzidas, com duas doses no primeiro ano de vida e um reforço no segundo ano (Miller et al 2011; Píres et al 2011). Em 2009, a VPC7 foi substituída pela VPC13, que contém 5 sorotipos adicionais: 1,3, 5, 6A, 7F e 19A. A VPC13 foi desenvolvida na mesma plataforma que a VPC7, tendo a mesma proteína como carreadora protéica para todos os sorotipos, a CRM197 (AAP 2010). Uma vacina pneumocócica com 10 sorotipos foi

desenvolvida, a VPC10 (Synflorix®, laboratório GSK). Esta vacina tem três proteínas carreadoras diferentes: a proteína tetânica utilizada na conjugação do sorotipo 18C, a proteína diftérica, no sorotipo 19F e a proteína D, que é uma proteína da superfície do *Haemophilus influenzae* não tipável, nos demais sorotipos (Vesikari et al 2010). Estima-se que a cobertura de sorotipos pela VPC10 no Brasil seja de 77,7% de acordo com os relatórios do SIREVA II de 2000 a 2010 (OPS 2010).

Se por um lado houve redução dos sorotipos vacinais pela vacinação com VPC7, por outro lado houve aumento da infecção por sorotipos não contemplados pela vacina (Techasaensiri et al 2010, Muñoz-Almagro et al 2008). Este aumento não foi tão significativo quanto a queda nas DPI causadas pelos sorotipos vacinais exceto para o sorotipo 19A que nos últimos anos assumiu grande importância. Atualmente mais de 40% das DPI nos EUA são causadas pelo sorotipo 19A (Pilishvili et al 2010). A substituição de sorotipos, assim como a diferença em sua frequência nos países em desenvolvimento comparados aos EUA, é o que torna importante o surgimento de novas vacinas pneumocócicas conjugadas.

A OMS (Organização Mundial de Saúde) determinou que para o licenciamento de novas vacinas pneumocócicas conjugadas fosse comprovada a não inferioridade destas formulações em termos de imunogenicidade comparadas à VPC 7 (WHO 2005). Estas novas vacinas pneumocócicas contemplam sorotipos que são importantes causadores de doença invasiva na América do Sul, Ásia e África, como o 1 e o 5, tornando as novas fórmulas mais universais (WHO 2008b).

### **1.3.1. Vacinas pneumocócica Conjugada 13 valente**

A nova vacina pneumocócica conjugada 13 valente (Prevenar 13®, Pfizer), inclui os sorotipos 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A levando a uma ainda maior potencial de benefício, esperando-se proteção ao redor de 88,2% das infecções pneumocócicas invasivas no Brasil (OPS 2010). Estudos de Fase três demonstraram que a VPC 13 é segura e imunogênica e também pode ser administrada concomitantemente com as vacinas pediátricas de rotina sem interferência (Yet et al 2010; Bryant et al 2010; Keininger et al 2010).

Dados da vacinação pneumocócica na rotina de imunização do Reino Unido com esquema de 2 doses no primeiro ano seguido de reforço após 12 meses de

idade, mostraram que a mudança da vacina de VPC 7 para VPC13 manteve a redução da doença causada pelos 7 sorotipos e levou a uma grande redução de doença pelos 6 sorotipos adicionais em menos de um ano de programa, semelhante ao observado na implementação da VPC7. A vacinação com a vacina 7 ou 13 valente também não demonstrou diferenças de segurança e tolerabilidade significativas, dando suporte à conclusão de que a VPC 13 será tão efetiva quanto a VPC 7 na prevenção da doença pneumocócica causada pelos 7 sorotipos em comum e na ampliação da proteção pelos sorotipos adicionais (Health Protection Agency 2011).

### **1.3.2. Vacinas pneumocócicas Conjugadas no Brasil**

No Brasil, a VPC10 foi introduzida no Programa Nacional de Imunizações (PNI) em 2010 e também está disponível em clínicas privadas de vacinação. Já a VPC13 está disponível apenas em clínicas privadas de vacinação. A VPC13 é recomendada pela Sociedade Brasileira de Pediatria para todas as crianças menores de cinco anos (mesmo as vacinadas com VPC10 devem receber uma dose complementar de VPC13) e para as crianças e adolescentes de alto risco até 18 anos (SBP 2011).



## 2. OBJETIVO:

Avaliar o impacto da Vacina Pneumocócica Conjugada 13-Valente na rotina pediátrica de imunização na prevenção da doença pneumocócica invasiva (DPI), pneumonia e otite média aguda (OMA) no Brasil.

### **Objetivo primário:**

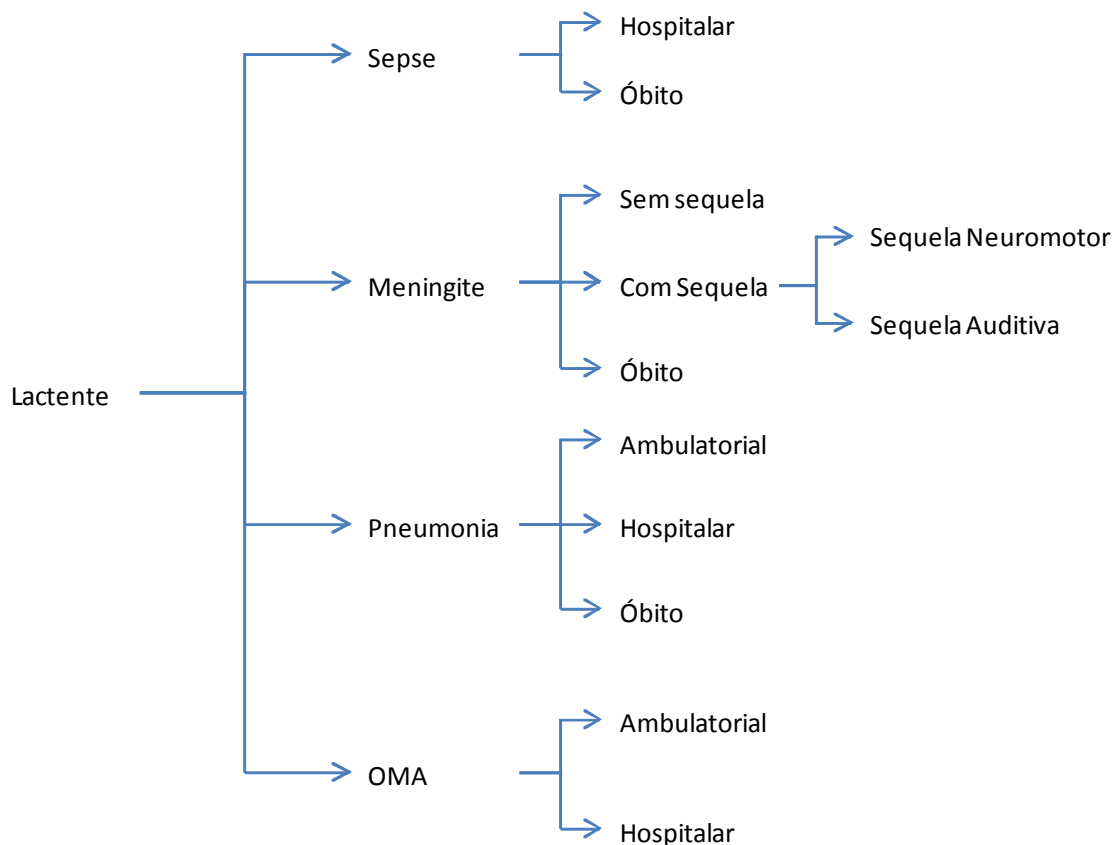
Avaliar a custo-efetividade da vacina pneumocócica conjugada 13-Valente na prevenção da doença pneumocócica no Brasil.

**Objetivo secundário:** desenvolvimento de um modelo farmacoeconômico para avaliação da implementação da vacina pneumocócica conjugada no Brasil baseado em parâmetros de eficácia, efetividade e impacto econômico obtido pela revisão da literatura e modelagem econômica, considerando os seguintes desfechos de saúde: Mortalidade, Morbidade, Incidência de Complicações e Seqüelas.

### 3. METODOS:

Foi desenvolvido um modelo analítico de decisão (árvore de decisão) para estimar a razão de custo-efetividade (RCEI) da VPC 13 na prevenção da infecção pelo *Streptococcus pneumoniae* no Brasil, em comparação com a não vacinação. O modelo foi desenvolvido com as probabilidades dos lactentes de desenvolverem um dos desfechos das doenças pneumocócicas (meningite, sepses, pneumonia e OMA) e das diferentes possibilidades de evolução da doença (tratamento ambulatorial, hospitalização, óbito, seqüelas).

**Figura 1 - Árvore de decisão criada para a avaliação econômica da VPC 13 no Brasil**



A parametrização do modelo de decisão foi com base nos dados populacionais brasileiros do IBGE (ANEXO 1), nas probabilidades de ocorrência dos desfechos de acordo com os dados disponíveis da literatura, com dados de eficácia das VPC e da cobertura vacinal proporcionada pela VPC13 (Valenzuela et al 2009;

Reis et al 2002; Lagos et al 2002; Barreto et al 1994; Teele et al 1989; Black et al 2000; Black et al 2002; Ray 2006).

A população-alvo deste estudo foi uma coorte hipotética de nascidos vivos no Brasil sob a perspectiva do Sistema Suplementar, acompanhados até os 5 anos de idade. A coorte de nascidos vivos utilizada foi a de 3.035.096. Foi considerado o benefício da vacina em crianças vacinadas (benefício direto) e na população não vacinada (benefício indireto).

A Razão de Custo Efetividade Incremental (RCEI) para um horizonte de tempo de 5 anos nesta população baseou-se na seguinte fórmula:

$$\text{RCEI} = \text{Custo incremental (A)} / \text{Efetividade Incremental (B)}$$

Onde:

A = Custo total projetado com a vacinação com VPC 13 menos a não vacinação. O Custo total projetado engloba o custo com a vacina e com o tratamento das doenças pneumocócicas ocorridas durante o horizonte da análise.

B = Total de anos de vida ganhos e total de mortes evitadas pela vacina VPC 13 durante o horizonte da análise.

Todos os custos e benefícios de saúde futuros foram descontados com uma taxa anual de 5% ao ano, como recomendado pelo Ministério da Saúde.

Cada criança nascida tem uma probabilidade de desenvolver OMA e pneumonia devido a qualquer etiologia, sepse pneumocócica e meningite pneumocócica. A escolha por analisar OMA e pneumonia devido a qualquer causa foi devido à disponibilidade de estudos de eficácia da vacina para todas as etiologias da doença e não apenas a doença pneumocócica (Black et al 2000). Não foram contempladas no modelo outras manifestações clínicas da infecção por pneumococo, tais como bacteremia, artrite/osteomielite, peritonite e endocardite por não termos dados disponíveis, fazendo com que os resultados do modelo sejam bem conservadores. Além disto, também não foi considerada a resistência à antibióticos associada a este patógeno e a associação entre pneumonia viral e bacteriana, onde o pneumococo desempenha papel preponderante. Foram

consideradas todas as complicações e sequelas decorrentes das doenças (Miura et al 2005; Rudan et al 2004; Kornelisse et al 1995).

Na análise, foi comparada a profilaxia com a Vacina Pneumocócica Conjugada 13-Valente com a não vacinação.

Assumiu-se que a taxa de cobertura vacinal de 90%, ou seja, na coorte vacinada apenas 90% dos nascidos vivos teriam o benefício da eficácia da vacina, 10% não receberiam a vacinação. Considerou-se que haveria uma perda vacinal de 10%, referente a desperdício de doses.

### 3.1. Dados de eficácia utilizados no modelo:

A eficácia da VPC 13 utilizada é similar à da VPC 7 para os sorotipos em comum e para os seis sorotipos adicionais (Black et al 2000; Black et al 2002; Ray et al 2006). Os dados de eficácia da VPC13 para elaboração do modelo e as estimativas da incidência anual da doença, taxas de mortalidade e complicações pelas doenças, no cenário brasileiro, foram obtidos de revisão e análise da literatura e estão detalhados no ANEXO 2 e 3.

A cobertura dos sorotipos proporcionada pela vacina foi baseada nos dados do SIREVA II. A distribuição dos sorotipos causadores de doença invasiva é mostrado no Quadro 1 (OPS 2010).

**Quadro 1- Distribuição dos sorotipos de *S. pneumoniae* mais prevalentes no Brasil em menores de 5 anos, entre 2000 e 2010 (%)**

Sorotipo	1	3	4	5	6A/6C	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	Outros
%	3,9	2,4	1,8	3,4	4,4	11,7	2	2,6	37	5,4	3,8	4,9	5	11,8

### 3.2. Dados de custos:

O caso base do modelo considera o esquema de 4 doses da vacina VPC 13 por criança. O valor de cada dose de R\$ 50,00, que é o preço da VPC13 para o mercado para vacinação de rotina em países da América Latina.

O custo total do programa de vacinação engloba o custo de cada dose, o número de doses administradas por criança e as perdas esperadas. Utilizou-se uma

taxa de 10% para perdas de vacinas. O custo da administração da vacina (refrigeração, transporte, pessoas, injeção, treinamento, entre outros) não foi contemplado na análise.

O custo médico direto relacionado à doença pneumocócica incluiu custo com hospitalização e custo com honorários médicos, testes diagnósticos, exames laboratoriais e medicamentos baseando-se nos valores de procedimentos médicos e insumos utilizados foram extraídos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (AMB 2008, ANS 2010) e publicações do PROAHSA (FGV 2001). A estimativa da utilização de recursos foi derivada de um painel de especialistas brasileiros utilizado no estudo da VPC7 que auxiliaram na definição da conduta médica adotada para cada doença pneumocócica em crianças entre 0 e 5 anos de idade. Os dados de utilização de recursos obtidos das entrevistas combinados com os custos unitários derivaram o custo médico total para cada doença. O ANEXO 5 apresenta a conduta médica definida pelo painel de especialista.

Todos os custos da análise estão detalhados nos Anexos 3 e 4. Estes custos foram aplicados no momento em que o paciente adquiriu a doença, por exemplo, cada paciente que apresentou otite média aguda ambulatorial agregou um custo de R\$484,64. No entanto, os pacientes que apresentaram seqüela após meningite, tiveram o custo da doença e carregaram para o restante do tempo da análise um custo anual referente ao tratamento da seqüela, por exemplo, os pacientes que apresentaram meningite com seqüela neuromotora agregaram um custo de R\$9.030,96 no momento da doença e um custo anual de R\$5.839,64, referente ao acompanhamento da seqüela neuromotora pelos próximos cinco anos, totalizando R\$38.229,16 (AMB 2008, ANS 2010).

Em uma análise de cenário secundário foi considerada a inclusão dos custos indiretos: gastos com transporte e perda de produtividade do cuidador do paciente. (ANEXO 4). O custo por paciente para cada uma das doenças incluindo os custos indiretos estão apresentados no ANEXO 3 e 4.

Uma análise de sensibilidade foi feita utilizando o preço da VPC13 praticado nos distribuidores, que é o que corresponde ao mercado privado desta vacina.

#### 4. RESULTADOS:

A razão de custo efetividade incremental (RCEI) para um horizonte de tempo de cinco anos após a vacinação de crianças a partir de dois meses de vida baseou-se na seguinte fórmula, detalhada nos métodos:  $RCEI = \text{Custo incremental (A)} / \text{Efetividade Incremental (B)}$ .

##### 4.1. Caso Base: Apenas o Benefício Direto da Vacina

Neste cenário considerou-se apenas o benefício direto da vacinação nas crianças vacinadas.

No Brasil, o modelo estimou que sem a vacinação, 2.534.229 de casos de doenças pneumocócicas ocorreriam sendo 2.168.806 OMA por qualquer etiologia; 364.559 pneumonias devido a qualquer etiologia; 586 meningites pneumocócicas, 276 sepses pneumocócicas. Além disso, o modelo estimou 11.281 mortes e 809.283 anos de vida perdidos caso a coorte de 3.035.096 nascidos vivos fosse acompanhada durante 5 anos. Com a imunização com VPC13, ocorreriam 2.329.721 casos de doenças pneumocócicas, sendo 2.032.172 OMA por qualquer etiologia; 297.298 pneumonias devido a qualquer etiologia; 171 meningites pneumocócicas, 80 sepses pneumocócicas. Adicionalmente, 9.019 mortes e 647.044 anos de vida perdidos foram estimados pelo modelo na coorte estudada durante o horizonte da análise. A vacinação evitaria 2.261 mortes, 162.239 anos de vida perdidos, 204.507 casos de OMA por qualquer etiologia; 136.635 pneumonias devido a qualquer etiologia; 416 meningites pneumocócicas e 195 sepses pneumocócicas nos cinco anos de estudo. A Tabela 1 resume estes resultados.

Tabela 1: Resultados dos custos diretos da vacinação com VPC13 versus a não vacinação nas crianças vacinadas

<b>NÚMERO DE EVENTOS:</b>	<b>SEM PROFILAXIA</b>	<b>COM VPC13</b>	<b>RAZÃO INCREMENTAL</b>
<b>Mortes</b>	<b>11.281</b>	<b>9.019</b>	<b>-2.261</b>
<b>Anos de vida perdidos</b>	<b>809.283</b>	<b>647.044</b>	<b>-162.239</b>
<b>Casos de doença</b>	<b>2.534.229</b>	<b>2.329.721</b>	<b>-204.507</b>
OMA	<b>2.168.806</b>	<b>2.032.172</b>	<b>-136.635</b>
Pneumonia	<b>364.559</b>	<b>297.298</b>	<b>-67.261</b>
Sepse	<b>276</b>	<b>80</b>	<b>-195</b>
Meningite	<b>587</b>	<b>171</b>	<b>-416</b>

Considerando-se um esquema vacinal de 4 doses e cobertura vacinal de 90%, seriam necessários 12 milhões de doses para vacinar os 3.035.096 nascidos vivos considerados no modelo. O custo total do programa de vacinação, com o preço de R\$50,00 por dose seriam de R\$600.949.008,00.

O modelo demonstrou que o custo da doença sem a imunização seria de R\$20.393.111.348,76. O custo da doença residual após a administração da VPC13 adicionada ao custo da imunização com VPC13 seria de R\$19.682.594.670,39 e, portanto, seria menor que o custo da doença sem a imunização. Sendo assim, a intervenção usando VPC 13, com cobertura vacinal de 90%, mostra-se *cost-saving*, e traria uma economia de R\$710.516.678.

#### 4.2. Cenário Secundário: Inclusão do Benefício Indireto da Vacina VPC13

O modelo também considerou a redução de doença pneumocócica na população não vacinada, conforme foi observado com a VPC7. A redução de mortes e casos seria ainda maior, conforme a Tabela 2.

Tabela 2: Número de eventos com ou sem o uso da VPC13, considerando os efeitos indiretos da vacinação.

<b>NÚMERO DE EVENTOS:</b>	<b>SEM PROFILAXIA</b>	<b>COM VPC13</b>	<b>RAZÃO INCREMENTAL</b>
<b>Mortes</b>	<b>58.401</b>	<b>50.488</b>	<b>-7.913</b>
<b>Anos de vida</b>	<b>3.894.458</b>	<b>3.433.547</b>	<b>-460.912</b>
<b>Casos de doença</b>	<b>5.861.851</b>	<b>5.452.196</b>	<b>-409.655</b>
OMA	2.168.806	2.032.172	-136.635
Pneumonia	364.559	297.298	-67.261
Sepse	276	80	-195
Meningite	587	171	-416
Casos de doença - Efeito Indireto	3.327.623	3.122.474	-205.148

<sup>1</sup> Considerando uma expectativa de vida de 71,74 anos. (Fonte: IBGE)

#### 4.3. Análise de sensibilidade:

Na análise de sensibilidade foi utilizado o preço de R\$141,57 e incluído os efeitos indiretos da vacina. Os resultados clínicos permanecem os mesmos que o cenário secundário e resultado da análise é que a vacina é custo-efetiva com uma RCEI é de R\$671,00 por ano de vida salvo e de R\$755,00 por evento evitado. O investimento na compra da VPC13 a este preço seria de R\$1.701.527.021.



## 5. DISCUSSÃO:

As avaliações econômicas em saúde são ferramentas essenciais nos processos decisórios sobre se e qual ação em saúde deve ser implementada. O aumento dos custos em saúde, associado ao aumento de novas tecnologias em saúde, com aumento da demanda por estas tecnologias, muitas vezes não conseguem ser suportados pelos orçamentos restritos nos diferentes níveis de assistência à saúde. Quando o tema estudado é imunização, reforça ainda mais o tema, já que vacinas são consideradas pela OMS como o que é mais custo-efetivo em ambiente de escassos recursos. A OMS recomenda também que análises econômicas sejam feitas no processo de decisão de implementação de uma nova vacina (Hutubessy et al 2011; WHO 2005; Walker et al 2010). Assim, a distribuição do orçamento pode ser feita de maneira justa e eficiente de forma a obter os melhores resultados possíveis.

A introdução da Vacina Pneumocócica 13-Valente na rotina de imunização pediátrica em comparação a não vacinação possibilitaria a prevenção de 204.507 casos de doença pneumocócica em menores de cinco anos de idade e preveniria 205.148 casos adicionais na população não vacinada. Além disso, 7.913 vidas poderiam ser salvas, sendo 2.261 do nascimento até os cinco anos de idade.

Os benefícios da vacinação com Vacina Pneumocócica 13-Valente excedem o efeito direto na população alvo da vacinação, devido à proteção indireta de pessoas de todas as idades, não vacinadas, pela diminuição da circulação do pneumococo na comunidade.

Adicionalmente, a prática da rotina de imunização deve trazer vantagens, que não foram contempladas nesta análise, devido à escassez de dados disponíveis e/ou incertezas, como dados referentes a outras manifestações clínicas da infecção por pneumococo, tais como bacteremia, artrite/osteomielite, peritonite, endocardite, entre outras; as falhas terapêuticas associadas à resistência aos antibióticos; e infecções virais, mas que reconhecidamente compõem a problemática dos custos das doenças pneumocócicas. Pessoas com infecções virais têm alto risco de apresentar complicação bacteriana, como otite, sinusite ou pneumonia por pneumococo. Nos EUA, verificou-se que, após a implantação da Vacina

Pneumocócica Conjugada 7-Valente, houve substancial redução nos casos de DIP e doenças *influenza-like*, tanto em crianças vacinadas, como em adultos e idosos. Em outro estudo realizado na África, com a vacina 9 valente reduziu em 31% os diagnósticos de pneumonias comprovadamente causadas por vírus, confirmando os dados de literatura de que a superinfecção por pneumococo é bastante comum após infecções virais, particularmente por vírus influenza e vírus sincicial respiratório.

A análise realizada incorporou dados epidemiológicos da literatura e de sistemas de informações administrativas nacionais e integrou, empiricamente, dados coletados de custo da doença com estas estimativas epidemiológicas para desenvolver um modelo econômico para a vacina pneumocócica no Brasil.

O caso base da análise foi conservador, uma vez que não considerou efeitos indiretos da vacina conjugada 13 valente proporcionado pela proteção coletiva, devido à escassez de dados epidemiológicos locais das doenças pneumocócicas para diferentes faixas etárias. O resultado da análise mostrou que a introdução da VPC13 não só evita doenças, mas traz economia nos custos em saúde, quando utilizada por 90% da coorte de nascimento a um preço de R\$50,00 por dose. A proteção coletiva foi considerada na análise secundária, que representa a proteção indireta conferida pela vacina a membros da população não vacinados pela redução da transmissão do pneumococo na comunidade. Nos Estados Unidos, amplos efeitos indiretos foram observados em crianças mais velhas, adolescentes e adultos, com aproximadamente dois casos evitados por efeitos indiretos para cada caso evitado por efeitos diretos da vacina 7 valente. Análises de custo-efetividade da vacina pneumocócica 7 valente que incorporaram efeitos indiretos, as razões de custo efetividade foram reduzidas de 31% a 92% (Musher et al 2006; McIntosh et al 2005; Melegaro, Edmunds 2004). Espera-se que este efeito indireto também ocorra com a incorporação da vacina pneumocócica 13 valente, pois ambas as vacinas são fabricadas pelo mesmo laboratório, com a mesma metodologia, e com a mesma quantidade de antígenos dos sete sorotipos em comum (2µg de 4, 9V, 14, 18C, 19F e 23F e 4µg do 6B) conjugados à mesma proteína carreadora (CRM 197). Dados da vacinação no reino Unido mostraram que a substituição da VPC7 pela VPC13 manteve a redução da doença pelos 7 sorotipos da VPC7 e houve redução da doença pelos 6 sorotipos adicionais.

Estudos farmacoeconômicos não fornecem uma resposta final sobre as escolhas a serem tomadas. Deve haver orçamento disponível para a intervenção ser implementada e vontade política para a implementação. Entretanto, as análises em saúde oferecem subsídios aos tomadores de decisão de um quadro estruturado e lógico dentro do qual possam avaliar o impacto de um ou mais cenários e fazer suas escolhas de intervenções ou programas de saúde.

## **6. CONCLUSÃO:**

Os resultados deste estudo mostram o impacto econômico e em saúde proporcionado pela implementação da VPC13 pelo preço de venda da vacina oferecida no mercado público. Mesmo se o preço de venda da vacina for o utilizado no mercado privado, a vacina seria custo-efetiva. É claro o benefício que esta vacina pneumocócica produziria no Brasil, com base nos benefícios observados em estudos clínicos recentes, no impacto da doença pneumocócica e nos benefícios econômicos apresentados neste estudo.

## 7. Referências Bibliográficas:

- 1) American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics*. 2010 Jul;126(1):186-90
- 2) Andrade AL, Oliveira R, Vieira MA et al. Population-based surveillance for invasive pneumococcal disease and pneumonia in infants and young children in Goiânia, Brazil. *Vaccine*. 2011 Dec 15. [Epub ahead of print] PMID: 22178522
- 3) ANS. Agência Nacional de Saúde. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/> [Acessado em 13/08/2010]
- 4) Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 5ª ed. Brasil, 2008.
- 5) Barreto ML, Santos LMP, Assis AMO, Araújo MPN, Farenzena GG, Santos PAB et al. Effect of vitamin A supplementation on diarrhea and acute lower-respiratory-tract infections in young children in Brazil. *Lancet* 1994; 344: 228-231
- 6) Black S, Shinefield H, Fireman B et al. Efficacy, safety and immunogenicity of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19, 187-195.
- 7) Black SB, Shinefield HR, Ling S, Hansen J, Fireman B, Spring D, Noyes J et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 810-815.
- 8) Bryant KA, Block SL, Baker SA et al. Safety and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine *Pediatrics* 2010;125;866-875
- 9) Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Pneumococcal Disease Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997;46(RR-8):1-24.
- 10) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction--eight states, 1998-2005. *MMWR* 2008;57(6):144-8.
- 11) Center of Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). *MMWR* 2010;59(34):102-107

- 12) Centers for Disease Control and Prevention. Economic Evaluation of Public Health Preparedness and Response Efforts. Disponível em: <http://www.cdc.gov/owcd/EET/Preface/Preface.html>. Acesso em 22 dezembro 2011
- 13) Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2011. Pneumococcal Disease: 233-48
- 14) Del Nero CR. O que é economia da saúde. In: Piola SF, Vianna SM (ed). Economia da Saúde. Conceito e Contribuição para a Gestão da Saúde, 1a edição. IPEA (Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada), Brasília, 1995: p. 5
- 15) Detsky AS, Laupacis A. Relevance of cost-effectiveness analysis to clinicians and policy makers. JAMA. 2007;298:221-4.
- 16) Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. N Engl J Med 2001; 344: 403-409.
- 17) Fedson DS, Musher DM. Pneumococcal polysaccharide vaccine. In: Plotkin SA, Orestein WA. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: WB. Saunders; 2004. p. 529-88.
- 18) Fundação Getúlio Vargas. Boletim de Indicadores do PROHASA. nº41, ano IV, São Paulo, Janeiro/Março, 2001
- 19) 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.
- 20) Hammitt LL, Bruden DL, Butler JC, Baggett HC, Hurlburt DA, Reasonover A, et al. Indirect effect of conjugate vaccine on adult carriage of Streptococcus pneumoniae: an explanation of trends in invasive pneumococcal disease. J Infect Dis 2006;193:1487-94.
- 21) Health Protection Agency. Current Epidemiology of Invasive Pneumococcal Disease (IPD). 2011. Disponível em: <http://www.hpa.org.uk/Topics/InfectiousDiseases/InfectionsAZ/Pneumococcal/EpidemiologicalDataPneumococcal/CurrentEpidemiologyPneumococcal/>. Acesso em 22 dezembro 2011
- 22) Ho PL, Chiu SS, Chan MY et al. Changes in nasopharyngeal carriage and serotype distribution of antibiotic-resistant Streptococcus pneumoniae before and after the introduction of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Hong Kong. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011 Dec;71(4):327-34

- 23) Hutubessy R, Henao AM, Namgyal P et al. Results from evaluations of models and cost-effectiveness tools to support introduction decisions for new vaccines need critical appraisal. *BMC Med.* 2011 May 12;9:55.
- 24) Keininger DM, Kueper K, Steul Ket al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine.* 2010 Jun 7;28(25):4192-203.
- 25) Kellner JD, Scheifele D, Vanderkooi OG et al. Effects of routine infant vaccination with the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization with streptococcus pneumoniae in children in Calgary, Canada. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Jun;27(6):526-32.
- 26) Kornelisse RF, Westerbeek CML, Spoor AB et al. Pneumococcal Meningitis in Children: Prognostic Indicators and Outcome. *Clin Infect Dis* 1995;21:1390-7
- 27) Joint Committee on Vaccination and Immunization. United Kingdom Department of Health. JCVI statement on discontinuation of the routine pneumococcal vaccination programme for adults aged 65 years and older. Disponível em [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh.digitalassets/@dh/@ab/document/digitalasset/dh\\_125122.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh.digitalassets/@dh/@ab/document/digitalasset/dh_125122.pdf). Acesso em 22 dezembro 2011
- 28) Lagos R, Muñoz A, Valnzuela MT, Heitman I, and Levine MM. Population-based surveillance for hospitalized and ambulatory pneumococcal disease in Santiago, Chile. *Pediatr Infect Dis J*, 2002; 21: 1115-1123.
- 29) Lepoutre A, Varon E, Georges S et al. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill.* 2008 Aug 28;13(35).
- 30) 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
- 31) Lynch JP, Zhanel GG. Streptococcus pneumonia: Epidemiology, Risk Factors, and Strategies for Prevention. *Semin Respir Crit Care Med.* 2009 Apr;30(2):189-209
- Muñoz-Almagro C, Jordan I, Gene A et al. Emergence of invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes in the era of 7-valent conjugate vaccine. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):174-82.

- 32) McIntosh ED, Conway P, Willingham J, Hollingsworth R and Lloyd A. Pneumococcal pneumonia in the UK--how herd immunity affects the cost-effectiveness of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (VPC). *Vaccine* 2005;23:1739-45.
- 33) Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine* 2004;22:4203-14.
- 34) Meltzer MI. Introduction to health economics for physicians. *Lancet* 2001; 358: 993-98.
- 35) Miller E, Andrews NJ, Waight PA et al. Herd immunity and serotype replacement 4 years after seven-valent pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2011 Oct;11(10):760-8.
- 36) Miura SM, Krumennauer RC, Neto JFL. Complicações intracranianas das otites médias crônicas supurativas em crianças. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2005; 71: 639-643.
- 37) Mooney JD, Weir A, McMenamin J et al. The impact and effectiveness of pneumococcal vaccination in Scotland for those aged 65 and over during winter 2003/2004. *BMC Infect Dis.* 2008 Apr 23;8:53
- 38) Musher DM. Pneumococcal Vaccine -- Direct and Indirect ("Herd") Effects. *N Engl J Med* 2006;354:1522-1524.
- 39) O'Brien LO, Moulton LH, Reid R, Weatherholtz R, Oski J, Brown L et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomized trial. *Lancet* 2003; 362: 355-361
- 40) Organização Pan-Americana de Saúde. Informe Regional de SIREVA II, 2000-2005: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasivos Washington: OPS; 2007. Disponível em [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=blogcategory&id=3609&Itemid=3953](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=3609&Itemid=3953). Acesso em 22 de dezembro 2011
- 41) Picazo J, Ruiz-Contreras J, Casado-Flores J et al. Relationship between serotypes, age, and clinical presentation of invasive pneumococcal disease in Madrid, Spain, after introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine into the vaccination calendar. *Clin Vaccine Immunol.* 2011 Jan;18(1):89-94



- 42) Pilishvili T, Lexau C, Farley MM et al. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010 Jan 1;201(1):32-41.
- 43) Pérez MC, p Algorta G, Cedrés A et al. Impact of Universal Pneumococcal Vaccination on Hospitalizations for Pneumonia and meningitis in Children in Montevideo, Uruguay. *Pediatr Infect Dis J.* 2011 Aug;30(8):669-74.
- 44) Ray GT, Whitney CG, Fireman BH, Ciuryla V and Black S. Cost-effectiveness of Pneumococcal Conjugate Vaccine. Evidence From the First 5 Years of Use in the United states Incorporating Herd Effects. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 494-501.
- 45) Reis JN, Cordeiro SM, Coppola SJ, Salgado K, Carvalho MGS, Teixeira LM et al. Population-Based Survey of Antimicrobial Suscetibility and Serotype Distribution of *Streptococcus pneumoniae* from Meningitis Patients in Salvador, Brazil. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 275-277.
- 46) Robinson KA, Baughman W, Rothrock G et al. Epidemiology of invasive *Streptococcus pneumoniae* infections in the United States, 1995-1998: Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era. *JAMA.* 2001 Apr 4;285(13):1729-35.
- 47) Rodenburg GD, de Greeff SC, Jansen AG et al. Effects of pneumococcal conjugate vaccine 2 years after its introduction, the Netherlands. *Emerg Infect Dis.* 2010 May;16(5):816-23
- 48) Rückinger S, Van der Linden M, Reinert RR et al. Reduction in the incidence of invasive pneumococcal disease after general vaccination with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in Germany. *Vaccine.* 2009 Jun 24;27(31):4136-41
- 49) Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H, WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. *Bull WHO.* 2004;82:895-903.
- 50) Sociedade Brasileira de Pediatria. Calendário de vacinação da criança- SBP 2011/12 disponível em: [http://www.sbp.com.br/pdfs/calendario\\_vacinal\\_SBP2011.pdf](http://www.sbp.com.br/pdfs/calendario_vacinal_SBP2011.pdf). Acesso em 22 de dezembro 011
- 51) Techasaensiri C, Messina AF, Katz K et al. Epidemiology and evolution of invasive pneumococcal disease caused by multidrug resistant serotypes of 19A in the 8 years after implementation of pneumococcal conjugate vaccine immunization in Dallas, Texas. *Pediatr Infect Dis J.* 2010 Apr;29(4):294-300.

- 52) Teele DW, Klein OJ, Rosner B, and Greater Boston Otitis Media Study Group. Epidemiology of Otitis Media During the First Seven Years of Life in Children in Greater Boston: a prospective, Cohort Study. *J Infect Dis* 1989; 160: 83-94.
- 53) Valenzuela MT, O'Loughlin R, De La Hoz F et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 25(3), 2009.
- 54) Vesikari T, Wysock J, Chevallier B et al. Immunogenicity of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Compared to the Licensed 7vCRM Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28: S66–S76
- 55) Vestrheim DF, Høiby EA, Bergsaker MR et al. Indirect effect of conjugate pneumococcal vaccination in a 2+1 dose schedule. *Vaccine*. 2010 Mar 2;28(10):2214-21
- 56) Walker DG, Hutubessy R, Beutels P. WHO Guide for standardisation of economic evaluations of immunization programmes. *Vaccine*. 2010 Mar 8;28(11):2356-9.
- 57) Wals PD, Carbon M, Sévin E et al. Reduced physician claims for otitis media after implementation of pneumococcal conjugate vaccine program in the province of Quebec, Canada. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Sep;28(9):e271-5.
- 58) Whitney CG, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennet NM, Lynfield R et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003, 348:1737-1746.
- 59) World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. 2003. Disponível em: [http://www.who.int/choice/publications/p\\_2003\\_generalised\\_cea.pdf](http://www.who.int/choice/publications/p_2003_generalised_cea.pdf). Acesso em 22 de dezembro 2011
- 60) World Health Organization. Who Expert Committee on Biological Standardization. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2005;927:92-8.
- 61) World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization – WHO position Paper. *WER* 2007;82(12): 93–104
- 62) World Health Organization. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, November 2007 - conclusions and recommendations. *WER* 2008;83(1): 1-16

- 63) Yet et al. Immunogenicity and Safety of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Infants and Toddlers. *Pediatrics* 2010;126:e493–e505
- 64) 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.

**RESUMO:**

Presse JV. Avaliação de Custo Efetividade da Vacina Pneumocócica Conjugada na Prevenção da Doença Pneumocócica no Brasil. [dissertação de mestrado]. São Paulo: Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo; 2011.

A Economia em Saúde é uma importante ferramenta de suporte às tomadas de decisões de gestores de saúde. Frequentemente a demanda para novas intervenções é alta e o orçamento é restrito. As principais análises da economia em saúde são: custo-benefício, custo-efetividade e custo-utilidade.

Foi realizado um estudo farmacoeconômico de custo-efetividade para avaliar a implementação da Vacina Pneumocócica Conjugada no Brasil. Um modelo de árvore de decisão foi construído baseado na população brasileira, dados mundiais e brasileiros da incidência da doença e sua evolução, eficácia da vacina na população vacinada e não população não vacinada (efeito indireto da vacina) obtidos de revisão e análise crítica da literatura e por um painel de especialistas. Dados de custo direto e indireto da doença no Brasil foram coletados e o preço da vacina considerado no caso base foi de R\$50,00 (valor de venda no mercado público) e na análise de sensibilidade foi de R\$141,57 (valor de venda no mercado privado). Os desfechos avaliados foram incidência e mortalidade pela doença. A população-alvo foi uma coorte hipotética de nascidos vivos no Brasil, acompanhados até os 5 anos de idade na perspectiva do Sistema de Saúde Privado. A taxa de cobertura vacinal considerada foi de 90% e o esquema vacinal de 4 doses. Foi utilizada a vacina pneumocócica conjugada 13-valente nesta análise. **RESULTADOS:** A análise demonstrou que no preço de R\$50,00, a implementação da vacina no Brasil seria cost-saving, ou seja, traria economia para os gestores em saúde. No preço de R\$141,57 a vacina demonstrou ser altamente custo efetiva com uma RCEI de R\$671,00 por ano de vida salvo e de R\$755,00 por evento evitado. **CONCLUSÃO:** A implementação da vacina pneumocócica conjugada 13 valente traria benefícios econômicos e em saúde para a população brasileira.

Palavras chaves: Análise custo-benefício 2. Vacinas pneumocócicas 3. Vacinas conjugadas 4. Infecções pneumocócicas/economia 5. Infecções pneumocócicas/prevenção & controle 6. Economia farmacêutica

**ABSTRACT**

Presa JV. Cost- effectiveness evaluation of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine in prevention of pneumococcal disease in Brazil

Health Economics is an important tool to support decision makers choose regarding health. A high demand for new interventions and the restrictive budget are common. The main analysis used in health economics are: cost-benefit, cost-effectiveness and cost-utility analysis. A pharmacoeconomic study was conducted to assess the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine implementation in Brazil. A decision tree model was constructed based on population, global and Brazilian data about the incidence of the disease and its progression, vaccine efficacy in the vaccinated population and not unvaccinated population (vaccine indirect effect) obtained from literature review and analysis and a panel of experts. Data from direct and indirect costs of illness were collected in Brazil and the price of the vaccine considered in the base case was \$ 50.00 (sale price in the public market) and in the sensitivity analysis was R\$141.57 (sale price in private market). Outcomes were assessed by disease incidence and mortality. The target population was a hypothetical cohort of live births in Brazil, followed up until 5 years of age from the perspective of the private health system. The vaccination coverage rate considered was 90% and four doses of vaccination. The pneumococcal conjugate vaccine 13-valent was the vaccine used in this analysis. RESULTS: The analysis showed that the implementation of the vaccine in Brazil at the price of \$ 50.00 would be cost-saving, so, it would bring profits for the health management. At the price of R141.57 the vaccine would be highly cost effective with an ICER of R\$ 671.00 per year of life saved and R\$755.00 per event avoided. CONCLUSION: The implementation of the 13 valent pneumococcal conjugate vaccine would bring economic benefits and improvement of health for the Brazilian population

Key words: 1. Cost-benefit analysis 2. Pneumococcal vaccine 3. Conjugate vaccine 4. Pneumococcal Infection/economy 5. Pneumococcal Infection/prevention & control 6. Pharmaceutical economy

## Anexo 1: Dados Demográficos Brasileiros

**Tabela 3: População Brasileira**

<b>Idade</b>	<b>População</b>
- idade 0 a < 5	18.353.476
- idade 5 a < 15	37.835.524
- idade 15 a < 45	92.619.348
- idade 45 a < 65	29.071.574
- idade ≥ 65	11.455.266

**Tabela 4: Expectativa de vida no Brasil**

<b>Expectativa de vida Brasil</b>	<b>em Anos</b>
<i>ao nascimento</i>	71,74
- idade 5 a < 15	66,74
- idade 15 a < 45	46,74
- idade 45 a < 65	21,74
- idade ≥ 65	6,74

## Anexo 2: Dados da Doença e Vacina Utilizados no Modelo

**Tabela 5: Taxas de incidência, letalidade e complicações consideradas no modelo**

<b>Incidência acumulada de 0 a 5 anos</b>	<b>por 100.000</b>
Otite Média Aguda	91.200
Pneumonia Clínica	15.330
Sepsis Pneumocócica	11,59
Meningite Pneumocócica	24,7
<b>Taxa de Fatalidade por:</b>	<b>por 100.000</b>
Pneumonia Clínica	3,00%
Sepsis Pneumocócica	35,30%
Meningite Pneumocócica	42,00%
<b>Complicações:</b>	<b>por 100.000</b>
Hospitalização por OMA	0,04%
Hospitalização por pneumonia	9,20%
Sequela neuromotora	25,00%
Sequela auditiva	19,00%
Pneumonia Invasiva	10,00%

**Tabela 6: Dados de eficácia e % de sorotipos cobertos considerados no modelo**

<b>Eficácia da VPC10 e VPC13:</b>	<b>%</b>
	7,00% Erro!
Contra Otite Aguda Média	<b>Indicador não definido.</b>
Contra Pneumonia Clínica	20,50%
Contra Vacina Tipo Doença Pneumocócica Invasiva	97,40%
<b>Sorotipos cobertos pela vacina:</b>	<b>%</b>
Sorotipos cobertos: 7 valente	63,5%
Sorotipos cobertos: 10 valente	81,0%
Sorotipos cobertos: 13 valente	86,5%

**Tabela 7: Dados de eficácia relacionados ao efeito indireto da vacina considerados no modelo.**

<b>Eficácia relacionada ao efeito indireto da vacina</b>	<b>%</b>
DPI: idade 0 a < 5	68%
DPI idade 5 a < 15	38%
DPI: idade 15 a < 45	47%
DPI: idade 45 a < 65	20%
DPI: idade ≥ 65	36%
Pneumonia qualquer causa: idade 0 a < 5	5,8%
Pneumonia qualquer causa: idade 5 a < 15	5%
Pneumonia qualquer causa: idade 15 a < 45	6%
Pneumonia qualquer causa: idade 45 a < 65	3%
Pneumonia qualquer causa: idade ≥ 65	5%
<b>Incidência de DIP entre crianças e adultos não vacinados</b>	<b>por 100.000</b>
DPI: idade 5 a < 15	5
DPI: idade 15 a < 45	11
DPI: idade 45 a < 65	21
DPI: idade ≥ 65	60
<b>Incidência de pneumonia hospitalizada entre crianças e adultos não vacinados</b>	<b>por 100.000</b>
Pneumonia hospitalizada: idade 5 a < 15	41
Pneumonia hospitalizada: idade 15 a < 45	107
Pneumonia hospitalizada: idade 45 a < 65	372
Pneumonia hospitalizada: idade ≥ 65	2309
<b>Taxa de Letalidade entre crianças e adultos não vacinados</b>	<b>%</b>
DPI: idade 5 a < 15	0,20%
DPI: idade 15 a < 45	6,60%
DPI: idade 45 a < 65	3,40%
DPI: idade ≥ 65	10,80%
Pneumonia hospitalizada	0,00%



### Anexo 3: Dados de Custo Diretos da Doença

**Tabela 8: Custos, por paciente, para cada uma das doenças considerando apenas os custos diretos**

<b>CUSTO OMA:</b>	<b>Custo por paciente</b>
OMA ambulatorial	R\$ 484,64
OMA hospitalar	R\$ 1.441,82
<b>CUSTO PNEUMONIA:</b>	<b>Custo por paciente</b>
Pneumonia ambulatorial	R\$ 193,76
Pneumonia hospitalar	R\$ 3.994,01
<b>CUSTO SEPSE:</b>	<b>Custo por paciente</b>
Sepse hospitalar	R\$ 4.219,23
<b>CUSTO MENINGITE:</b>	<b>Custo por paciente</b>
Meningite sem seqüela	R\$ 9.030,96
Meningite com sequela neuromotor	R\$ 38.229,16
Meningite com sequela auditiva	R\$ 53.410,24
<b>CUSTO DPI (crianças, adultos e idosos):</b>	<b>Custo por paciente</b>
DPI (crianças, adultos e idosos):	R\$ 5.748,06

**Tabela 9: Custos, por paciente, para cada uma das doenças considerando custos diretos e indiretos**

<b>CUSTO OMA:</b>	<b>Custo por paciente</b>
OMA ambulatorial	R\$ 628,22
OMA hospitalar	R\$ 1.601,75
<b>CUSTO PNEUMONIA:</b>	<b>Custo por paciente</b>
Pneumonia ambulatorial	R\$ 323,21
Pneumonia hospitalar	R\$ 4.300,41
<b>CUSTO SEPSE:</b>	<b>Custo por paciente</b>
Sepse hospitalar	R\$ 4.576,78
<b>CUSTO MENINGITE:</b>	<b>Custo por paciente</b>
Meningite sem seqüela	R\$ 9.537,69
Meningite com sequela neuromotor	R\$ 43.049,29
Meningite com sequela auditiva	R\$ 54.165,82
<b>CUSTO DPI (crianças, adultos e idosos):</b>	<b>Custo por paciente</b>
DPI (crianças, adultos e idosos):	R\$ 5.990,78

## Anexo 4: Dados de Custo Indiretos da Doença

### Tabela 10: Custo indireto da doença total por desfecho

	Transporte (nº passagens)	Custo Transporte	Dias perdidos de trabalho	Perda Produtividade	Custo indireto total
<b>Custo otite aguda média:</b>					
OMA ambulatorial	6	R\$ 27,33	5	R\$ 116,25	R\$ 143,58
OMA hospitalar	2	R\$ 8,80	7	R\$ 151,13	R\$ 159,93
<b>Custo pneumonia:</b>					
Pneumonia ambulatorial	3	R\$ 13,20	5	R\$ 116,25	R\$ 129,45
Pneumonia hospitalar	2	R\$ 8,80	13	R\$ 297,60	R\$ 306,40
<b>Custo sepse:</b>					
Sepse hospitalar	2	R\$ 8,80	15	R\$ 348,75	R\$ 357,55
<b>Custo meningite:</b>					
Meningite sem seqüela	2	R\$ 8,80	21	R\$ 497,94	R\$ 506,74
Meningite com seqüela neuromotor	156	R\$ 686,40	156	R\$ 3.627,00	R\$ 4.313,40
Meningite com seqüela auditiva	9	R\$ 39,60	9	R\$ 209,25	R\$ 248,85
<b>Custo DPI (crianças, adultos e idosos):</b>					
DPI (crianças, adultos e idosos):	2	R\$ 4,40	10	R\$ 238,31	R\$ 242,71

### Tabela 11: Custo indireto da doença unitário

Itens de custo:	valores
Passagem ônibus	R\$ 2,20
Salário mínimo	R\$ 465,00

## Anexo 5: Conduta Médica Painel de Especialistas (Tratamento hospitalar e ambulatorial)

**Tabela 12: Tratamento Hospitalar da OMA**

<b>Otite aguda média</b>	<b>Quantidade</b>	<b>% de utilização</b>
Visita PS	1	100%
Visita consultóri	6	100%
Tomografia	1	100%
Diagnóstico audiológico	-	-
Logoaudiometria (LDV-IRF-LRF)	2	100%
Imitânciometria	2	100%
Audiometria tonal limiar (via aérea/ossea)	2	100%
Dias hospitalizados	2	100%
Cefuroxima	1	100%
Dipirona	1	100%

**Tabela 13: Tratamento Hospitalar da Pneumonia**

<b>Pneumonia</b>	<b>Quantidade</b>	<b>% de utilização</b>
Visita PS	1	100%
Visita consutório	1	100%
Visita retorno	1	100%
Dias hospitalizados	10	100%
Ceftriaxona IV durante 10 dias	1	100%
Dipirona durante 6 dias	1	100%
Inalação com Broncodilatador – fenoterol	28	70%
Inalação simples	40	30%
Corticóide - metilprednisolona IV	5	100%
Soroglicosado 5%	1	100%
Eletrólitos	3	100%
Hemograma	5	100%
VHS	3	20%
PCR	3	80%
Hemocultura	3	100%
Gasometria	1	50%
Oximetria	1	100%
Rx tórax	4	100%
Tomografia	1	20%
Ultrassom	1	40%
Fisioterapia respiratória	20	100%
Bioquímica	3	100%

**Tabela 14: Tratamento Hospitalar da Pneumonia**

<b>Sepse</b>	<b>Quantidade</b>	<b>% de utilização</b>
Dias em UTI	3	100%
Dias em enfermaria	10	100%
Ceftriaxone durante 15 dias	1	100%
Vancomicina durante 15 dias	1	10%

**Tabela 15: Tratamento Hospitalar da Meningite**

<b>Meningite</b>	<b>Quantidade</b>	<b>% de utilização</b>
Dias hospitalizados	17	100%
Visita PS	1	100%
Liquor completo com látex e CIE	1	100%
Hemograma	8	100%
Hemocultura	3	100%
PCR	5	80%
VHS	5	20%
Tomografia	2	100%
Eletrocardiograma	1	100%
Fundoscopia	1	100%
Bioquímica	3	100%
Dias UTI	4	100%
Ceftriaxone durante 14 dias	1	100%
Vancomicina durante 14 dias	1	10%
Interconsulta Neuropediatra	17	100%
Interconsulta Infectologista	7	100%
Fisioterapia respiratória	34	100%
Consulta após alta	1	100%

**Tabela 16: Tratamento Ambulatorial da OMA**

<b>Otite aguda média</b>	<b>Quantidade</b>	<b>% de utilização</b>
Consulta	1	100%
Retorno	1	100%
Hemograma	1	50%
PCR	1	50%
VHS	1	50%
Amoxicilina	1 frasco de 150ml	80%
Amoxicilina clavulanato	1 frasco de 75ml	20%
Prednisolona	1 frasco de 60ml	30%
Dipirona gotas	1 frasco de 20ml	100%
OMA com necessidade de tubo de ventilação	-	3,90%
Timpanotomia para tubo de ventilação	1	
Consulta	4	100%
Consulta de retorno	12	100%
Diagnóstico audiológico	-	-
Logoaudiometria (LDV-IRF-LRF)	2	100%
Imitânciometria	2	100%
Audiometria tonal limiar (via aérea/ossea)	2	100%
Amoxicilina	1 frasco de 150ml	100%
Dipirona gotas	1 frasco de 20ml	100%
OMA recorrente	-	29,90%
Consulta	6	100%
Consulta de retorno	6	100%
Audiometria	1	100%
Imitânciometria	2	100%
Dosagem de IGG, IGM, IGA, IGE	1	100%
OMA recorrente com necessidade de adenoidectomia	-	100%
Adenoidectomia	1	100%
Diagnóstico audiológico	-	-
Logoaudiometria (LDV-IRF-LRF)	1	100%
Imitânciometria	1	100%
Audiometria tonal limiar (via aérea/ossea)	1	100%
Amoxicilina	1 frasco de 150ml	80%
Dipirona gotas	1 frasco de 20ml	100%

**Tabela 17: Tratamento Ambulatorial da Pneumonia**

<b>Pneumonia</b>	<b>Quantidade</b>	<b>% de utilização</b>
Consulta médica	1	100%
Consulta de retorno	2	100%
Raio X de tórax, 2 incidências	1	100%
Hemograma	1	50%
PCR	1	50%
VHS	1	50%
Amoxicilina 250/5ml	1 frasco de 150ml	80%
Amoxicilina clavulanato	1 frasco de 75ml	20%
Dipirona gotas	1 frasco de 20ml	100%

**Tabela 18: Tratamento Ambulatorial de Seqüelas Auditivas da Meningite**

<b>Sequela auditiva</b>	<b>Quantidade</b>	<b>% de utilização</b>
<b><i>Aparelho bilateral</i></b>	-	54%
Aparelho para amplificação sonora individual (AASI) TIPO C	2	100%
Visita médica	1	100%
Teste audiológico	-	-
Logaudiometria (LDV-IRF-LRF)	1	100%
Imitânciometria	1	100%
Audiometria tonal limiar (via aérea/ossea)	1	100%
Estudo de emissões otoacustica evocadas transitoriais e produtos de distorção (EOA)	1	100%
Potencial evocado auditivo de curta, média e longa latência	1	100%
Custo Anual	-	-
Visita ao fonoaudiologista	4	100%
Terapia fonoaudiologica individual	4	100%

**Tabela 19: Tratamento Ambulatorial de Implante Coclear pela Meningite**

<b>Implante coclear</b>	-	46%
Aparelho para amplificação sonora individual (AASI) TIPO C	2	100%
Visita médica	1	100%
Teste audiológico	-	-
Logaudiometria (LDV-IRF-LRF)	1	100%
Imitânciometria	1	100%
Audiometria tonal limiar (via aérea/ossea)	1	100%
Estudo de emissões otoacustica evocadas transitoriais e produtos de distorção (EOA)	1	100%
Potencial evocado auditivo de curta, média e longa latência	1	100%
Tomografia computadorizada de crânio	1	100%
Ressonância magnética de crânio	1	100%
Teste vestibular	2	100%
Teste pré cirúrgico	-	-
Determinação de tempo de sangramento de Ivy	1	100%
Determinação de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTP ativada)	1	100%
Determinação de tempo e atividade da protrombina (TAP)	1	100%
Cultura de bactérias para identificação	1	100%
Implante coclear	1	100%
Protese para implante coclear multicanal + materiais	1	100%
Cefalexina	1 frasco de 100ml	100%
Dipirona gotas	1 frasco de 20ml	100%
Custo Anual	-	-
Visita ao fonoaudiologista	4	100%
Terapia fonoaudiologica individual	4	100%

**Tabela 20: Tratamento Ambulatorial de Seqüela Neuromotora da Meningite**

<b>Seqüela neuromotora da meningite</b>	<b>No. Unitário</b>	<b>% dos pacientes</b>
Tenotomia de quadril (sem material)	1	100%
Custo Anual	-	-
Visita médica	12	100%
Atendimento fisioterapêutico nas alterações motoras	48	100%
Terapia fonoaudiologica individual	48	100%
Terapia/ Terapia ocupacional	48	100%

