

Ministério da Saúde

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde



Vacina de Hepatite A

Janeiro de 2013

2012 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 9º andar, sala 933

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

Home Page: www.saude.gov.br/sctie -> Novas Tecnologias

CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e a segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para a que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabe à Secretaria-Executiva – exercida por uma das unidades da SCTIE – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste

relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

SUMÁRIO

1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA	4
2. EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE A	5
3. CLÍNICA DA HEPATITE A	10
4. VACINAS CONTRA HEPATITE A	13
5. REVISÃO DOS ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE A NA INFÂNCIA	23
6. MODELO DE AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA HEPATITE A NO BRASIL.....	43
7. ESTIMATIVAS EPIDEMIOLÓGICAS E DE UTILIZAÇÃO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE POR HEPATITE A	59
8. ESTIMATIVAS DE CUSTOS ASSOCIADOS À HEPATITE A.....	73
9. RESULTADOS	100
10. PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES.....	108
11. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	108
12. CONSULTA PÚBLICA.....	108
13. DELIBERAÇÃO FINAL	108
14. DECISÃO	108 <u>1</u>
15. REFERÊNCIAS	112 <u>2</u>

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde.

ESTUDO: Avaliação de Custo-Efetividade para Incorporação da Vacina Contra Hepatite A na Rotina do Programa Nacional de Imunizações – 2011 – Departamento de Medicina Preventiva da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

FONTE DE FOMENTO: Ministério da Saúde do Brasil. Edital CNPq.

1. CONTEXTUALIZAÇÃO DO PROBLEMA

Embora a vacina contra hepatite A seja bastante eficaz e segura e esteja disponível comercialmente desde o início dos anos 1990s, a imunização infantil de rotina contra hepatite A ainda é uma política pouco difundida. No entanto essa situação tem mudado. Em Israel, a vacinação infantil universal vem sendo realizada com grande sucesso, desde 1999. A Argentina, em 2005, e os Estados Unidos, em 2006, também implantaram programas de vacinação universal contra hepatite A na infância, com grande impacto na epidemiologia da doença. No Brasil, a vacina contra hepatite A está disponível no SUS, apenas para a vacinação de pessoas de maior vulnerabilidade e risco de doença grave, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs). A vacina está também disponível na rede privada. Essa estratégia resulta em baixíssima cobertura vacinal. Com base em dados administrativos, menos de 1% das crianças de 1 a 4 anos receberam a vacina em 2009. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda vacinação universal contra hepatite A para países com média endemicidade (WHO, (WHO, 2000).

Os resultados do Inquérito Nacional de Hepatites, realizado nas capitais brasileiras entre 2004 e 2009, demonstraram que o país encontra-se em fase de transição epidemiológica, apresentando dois padrões epidemiológicos distintos: uma área de média endemicidade – as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, nas quais 56% a 67,5% das crianças de 5 a 9 anos e adolescentes entre 10 e 19 anos apresentam anticorpos anti-hepatite A, e uma área de baixa endemicidade – as regiões Sul e Sudeste, onde 34,5 a 37,7% das crianças e adolescentes da mesma faixa etária

apresentam anticorpos anti-hepatite A. Assim, de acordo com os critérios da OMS, o país deve avaliar a introdução da vacinação universal contra hepatite A.

Estudos de avaliação econômica são importantes no processo de tomada de decisão da introdução de uma nova vacina em programas de imunização. Esses estudos comparam benefícios e custos de intervenções, procurando garantir alocação eficiente dos recursos no sistema de saúde.

O objetivo desse estudo foi desenvolver modelo de avaliação de custo-efetividade da vacinação universal contra hepatite A na infância, no Brasil, utilizando dados nacionais. Para isso, foram desenvolvidos modelos dinâmicos de infecção pelo vírus da hepatite A tendo como base os dados de soroprevalência da infecção obtidos no Inquérito Nacional de Hepatites (de Alencar Ximenes et al., 2008, Ximenes et al., 2010).

2. EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE A

A hepatite A tem distribuição universal e apresenta-se de forma esporádica ou em surtos. A transmissão ocorre por via fecal-oral, por água e alimentos contaminados e pessoa-a-pessoa (contato intrafamiliar e institucional).

2.1. PADRÕES EPIDEMIOLÓGICOS

Áreas de alta endemicidade: a infecção pelo vírus da hepatite A (VHA) ocorre precocemente na infância e a grande maioria das infecções são inaparentes. A maioria dos casos ocorre em crianças (<10-14 anos). A soroprevalência de anticorpos anti-VHA na população geral é >90%.

Áreas de endemicidade intermediária: a infecção ocorre mais tardiamente. Muitas pessoas não expostas na infância precoce adquirem a doença entre a infância tardia e início da vida adulta (entre 5 e 24 anos), quando a doença clinicamente manifesta é mais freqüente. A transmissão ocorre primariamente pessoa-a-pessoa na comunidade, com surtos periódicos.

Áreas de baixa endemicidade: a doença ocorre principalmente em adolescentes e adultos (entre 5 e 39 anos), com surtos ocasionais de doença transmitida por água ou alimentos.

Áreas em transição: a melhora das condições sanitárias e da água leva a diminuição da infecção na infância, aumentando o risco de surtos com fonte comum e a incidência da infecção entre crianças maiores, adolescentes e adultos, entre os quais doença clinicamente manifesta / grave é mais freqüente, aumentando a importância da hepatite A como problema de saúde pública. (WHO, 2000, Nothdurft, 2008)

A incidência da infecção na infância precoce vem diminuindo em todo o mundo nos últimos 15 anos, em decorrência de melhoria das condições sócio-econômicas, de higiene e saneamento (FitzSimons et al., 2010). A maioria dos países da América Latina, da Ásia e do Leste Europeu encontra-se em transição de alta endemicidade para intermediária / baixa (Vital et al., 2006).

2.2. EPIDEMIOLOGIA DA HEPATITE A NO BRASIL:

2.2.1. SOROPREVALÊNCIA

Vários estudos demonstraram que a soroprevalência de anticorpos anti-HAV na população brasileira está diminuindo. Estudo realizado no Rio de Janeiro, envolvendo duas populações diferentes, mostrou que a soroprevalência de anticorpos anti-HAV em crianças menores de 5 anos, que era de 98,1% em 1978, diminuiu para 7,8%, em 1995 (Vital et al., 1998, Vital et al., 2006). Entre estudantes universitários do RJ, a soroprevalência de 54,3% em 1986, diminuiu para 31%, em 1996 (Vital et al., 1998, Vital et al., 2006). Estudos realizados durante os anos 2000s mostraram que aproximadamente 50% das crianças de 5 a 9 anos tem anticorpos anti-HAV (Jacobsen, 2009).

Inquérito de base populacional de soroprevalência das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C, realizado entre 2004 e 2009, envolvendo indivíduos de 5 a 69 anos residentes das 27 capitais brasileiras evidenciou que o país encontra-se em fase de transição quanto ao padrão epidemiológico da hepatite A, apresentando áreas de endemicidade intermediária (Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Distrito Federal) e áreas de baixa endemicidade (Sudeste e Sul) (de Alencar Ximenes et al., 2008, Ximenes et al., 2010) Ximenes, informe pessoal] (Tabela 1 e Figura 1)

Tabela 1. Soroprevalência de anticorpos anti-HAV IgG (%), conforme faixa etária e região de residência [Inquérito Nacional das Hepatites Virais, 2004-2009]

Idade (anos)	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Distrito Federal	Sudeste	Sul	Brasil
5-9	28,7	41,5	32,3	33,8	20,6	18,9	27,4 (23,9-30,9)
10-19	67,5	57,4	56	65,1	37,7	34,5	48,5 (45,2-51,7)

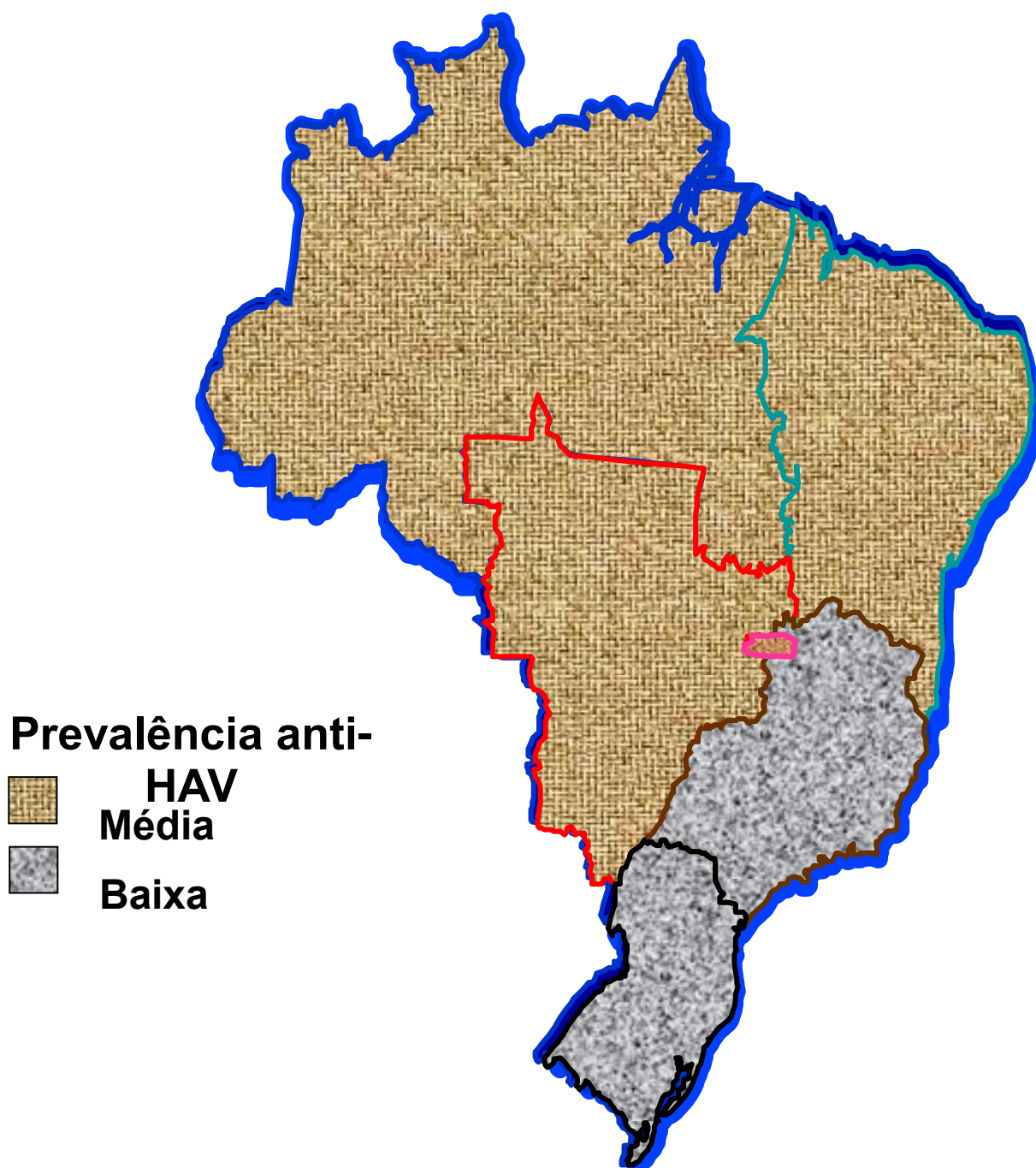


Figura 1. Padrão epidemiológico da hepatite A no Brasil. Inquérito Nacional das Hepatites Virais, 2004-2009

2.2.2. OCORRÊNCIA DE SURTOS DE HEPATITE A NO BRASIL

Entre 1999 e 2004, cinco surtos de hepatite A foram relatados na literatura, quatro deles em creches e escolas no Rio de Janeiro e um entre população indígena da Amazônia (Aldeia Xicrin) [Vital, 2006].

Em 2001, foi relatado outro surto em população indígena isolada de 125 pessoas (Aldeia Kukuruzinho, sul do Pará), com taxa de ataque de 46%. (Surto de Hepatite viral A em população indígena. Aldeia Kukuruzinho, Mato Grosso, 2001. Boletim Epidemiológico. MS/SVS. Ano 03 n02, 30/10/2003. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano03_n02_surto_hep_a_indigenas_m_t.pdf Acessado em 22.04.2010

Em 2004, ocorreu um surto com 322 casos confirmados, em Santa Bárbara do Tugúrio (MG), município com população estimada de 4.642 habitantes (2003). A incidência de hepatite A no município foi de 31,2/10.000 habitantes no período de janeiro a setembro de 2004. A faixa etária mais acometida foi entre crianças e adolescentes de 5 a 19 anos de idade com uma taxa de ataque de 15%. (Surto de hepatite viral A, Minas Gerais, 2004. Boletim Epidemiológico. MS/SVS. Ano 05 n07, 29/12/2005. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/ano05_n07_surto_hep_a_mg.pdf Acessado em 22.04.2011).

Há ainda relato de surto acometendo população de baixa renda, em Vitória, em 2006 (Silva LM, 2009).

Em 2009, ocorreu surto em Luziânia, GO, com 59 casos confirmados em 19 bairros. A idade dos casos variou entre 2 e 24 anos (mediana, 7 anos), 9 casos (16%) foram hospitalizados. A mediana de duração dos sintomas foi de 14 dias, variando de 2 a 30 dias (Tauil MC, 2010).

Entre 1999 e 2009, foram notificados ao Centro de Vigilância Epidemiológica da Secretaria de estado da Saúde (CVE/SES) 354 surtos de hepatite A, em residências, creches, escolas, bairros e municípios, envolvendo 4.446 pessoas (média de 12,6 casos/surto para todo o período, com 2 a 59 pessoas / surto no período de 2007 a 2009). (Tabela 2) A faixa etária é conhecida apenas em 46% dos casos notificados, sendo que a faixa de 5 a 19 anos foi a mais acometida (56,2% dos casos com idade conhecida), seguida das crianças de 1 a 4 anos (33,2%). Entre os casos notificados, a letalidade no período foi de 0,16% [CVE/SESSP. Hepatite A consolidado. Disponível on line: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hidrica/hidri_estat.html. InformeNet. Dados estatísticos de DTAs no estado de SP. Disponível on line: http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/hidrica/hidri_estat.html Acessado em 20.11.2010)

Tabela 2. Surtos de hepatite A notificados ao CVE/SES, São Paulo, 1999-2009

Ano	# surtos	# casos	Faixa etária					ignorado	Óbitos
			<1 ano	1-4	5-19	20-49	≥50		
1999	20	398	0	53	0	0	0	345	1
2000	60	719	12	225	139	15	4	324	1
2001	71	959	5	136	245	41	1	531	1
2002	34	403	1	60	92	2	0	248	1
2003	15	265	0	57	118	18	2	70	0
2004	21	363	0	26	212	45	12	68	0
2005	23	345	0	0	0	0	0	345	0
2006	11	335	0	9	50	2	0	274	0
2007	41	277	0	45	114	23	1	94	2
2008	39	241	1	52	124	24	2	38	1
2009*	19	141	0	16	57	4	0	64	0
Total	354	4446	19	679	1151	174	22	2401	7

* dados preliminares.

Fonte: Fonte: DDTHA/CVE/SESSP. HepatiteA_consolidado (1999-2007); InformeNet. Dados estatísticos de DTAs no estado de SP.

Na imprensa leiga, recentemente, foram noticiados surtos em Jacarezinho (norte do PR), com 22 casos em um único bairro (Nossa Senhora da Graça), em 2009 [Gazeta do Povo, 08/04/2009. Disponível on line: <http://www.gazetadopovo.com.br/vidaacidania/conteudo.phtml?id=875339>.

Acessado em 28/12/2010] e no Rio Grande (RS), município de 195 mil habitantes, com 60 casos confirmados, entre dezembro de 2009 e março de 2010 [Correio do Povo, Porto Alegre, 11/03/2010. Disponível on line: <http://www.correiodopovo.com.br/Noticias/?Noticia=110366>. Acessado em 28/12/2010].

Em 2011, foram relatados surtos em Santo Antonio do Leste, MT (374 km de Cuiabá), com 32 casos confirmados laboratorialmente [21/02/2011. Disponível on line: <http://www.24horasnews.com.br/index.php?tipo=ler&mat=357427>], em Teixeira, PB, com 38 casos. [Disponível on line: <http://achix.achanoticias.com.br/noticia.kmf?cod=11698855>. Acessado em 13.04.2011], em Xapuri, no Acre [Agência de Notícias do Acre, 13/07/2011, http://www.agencia.ac.gov.br/index.php?option=com_content&task=view&id=16155&Itemid=26. Acessado em 18/09/2011] e em Alenquer, no Tapajós, com mais de 200 casos [NoTapajós, 11/08/2011, <http://notapajos.globo.com/lernoticias.asp?id=43295¬icia=Surto%20de%20hepatite%20preocupa%20popula%C3%A7%C3%A3o%20de%20Alenquer>. Acessado em 18/09/2011].

3. CLÍNICA DA HEPATITE A

Após período de incubação de 14 a 28 dias, a hepatite A se apresenta com quaisquer dos seguintes sintomas: febre, de início abrupto, mal estar, anorexia, náuseas, desconforto abdominal, icterícia e colúria. A presença de icterícia facilita o diagnóstico, porém as formas clínicas assintomáticas e anictéricas compreendem a maioria dos casos, principalmente em crianças pequenas. Os sintomas e sinais clínicos são indistinguíveis de outras formas de hepatites agudas.

A gravidade da doença aumenta com a idade; icterícia é relatada em 7% das crianças menores de 4 anos. Por outro lado, mais de 70% das crianças maiores e adultos são sintomáticos, com icterícia clínica em 40 a 70% dos casos (Koslap-Petraco et al., 2008).

Os sintomas persistem por duas semanas a dois meses (em geral, 1-2 semanas em crianças e 2-4 semanas em adultos), porém em 10 a 15% dos casos pode ocorrer doença prolongada e recidivante com até seis meses de duração. Recuperação em até 4 meses foi observada em 90% dos casos; e em até 12 meses em 100% (Fiore AE, 2008). Não há forma crônica da infecção.

Hepatite A pode ser causa de doença grave, levando a hospitalização e óbito. O risco de doença grave e de óbito aumenta com a idade, como pode ser observado na série histórica dos casos de hepatite A nos EUA, apresentada na tabela 3.

Tabela 3. Características clínicas da hepatite A conforme faixa etária. EUA, 2001-2005.

	<5 anos	5-14	15-39	40-59	60+	Total
Hospitalização	78/584 (13,4%)	410/1870 (21,9%)	1676/5688 (29,5%)	1078/3496 (30,8%)	779/1851 (42,1%)	4021/13489 (29,8%)
Morte	0/623 (0)	7/2034 (0,3%)	12/6488 (0,2%)	27/3848 (0,7%)	28/1880 (1,5%)	74/14871 (0,5%)

Fonte: National Notifiable Diseases Surveillance System, CDC. Adaptado de: Fiore AE, Feinstone SM, Bell BP. Hepatitis A vaccines. In Vaccines. Ed. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. 5th Ed. 2008. Saunders Elsevier. Pag.177-203.

Ainda nos EUA, estudo utilizando dados secundários de seguro saúde (MarketScan), com cobertura de >5 milhões de pessoas em 1996-97 (período pré-vacinação), mostrou frequência de hospitalização de 0,81 / 100.000 pessoas, com redução para 0,26, em 2004, após a introdução da vacina na rotina de imunização das crianças. O tempo médio de hospitalização foi de 4,18 dias (IC95% 3,45 – 4,91), em 1996-97. A frequência de consultas ambulatoriais tendo hepatite A como causa principal era de 12,9 / 100.000 em 1996-97 (com variação por faixa etária: 0-17 anos: 8,6/100.000; 18-34 anos: 11,6; 35-44 anos: 18; 45-54 anos: 17; 55-64 anos: 15 e \geq 65 anos: 6,9/100.000), caindo para 7,5 / 100.000 em 2004 (Zhou et al., 2007).

3.1. HEPATITE A COMO CAUSA DE INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA E TRANSPLANTE HEPÁTICO

Hepatite A pode ser causa de hepatite aguda fulminante com indicação de transplante hepático. Insuficiência hepática decorrente de hepatite A é condição rara (<1% dos casos), porém grave, na qual a rápida deterioração da função hepática de indivíduo previamente hígido resulta em coagulopatia e encefalopatia, podendo levar a óbito. Pessoas com doença hepática crônica e co-infecção com outros vírus hepatotrópicos têm maior risco de apresentar formas graves ou hepatite fulminante. Em revisão recente, hepatite A aparece como causa de 2 a 7% dos casos de insuficiência hepática aguda (Bernal et al., 2010).

Na América Latina, estudo prospectivo, multicêntrico (3 centros no Brasil – Porto Alegre, São Paulo e Vitória - e outros 6 centros na Argentina, Chile, Colômbia, Costa Rica e México) realizado entre 2001 e 2002, analisou 88 indivíduos (35 no Brasil) de 1 a 19 anos (média, 5 anos) hospitalizados com diagnóstico de insuficiência hepática aguda (sendo excluídos pacientes com insuficiência hepática decorrente de infecção crônica por VHB ou VHC, a não ser que a falência tenha sido consequência de nova infecção por outro vírus), que foram acompanhados até 1 mês após a alta hospitalar. Hepatite A, diagnosticada pela detecção de anticorpos anti-HAV IgM, foi a causa da insuficiência hepática em 43% dos casos em todos os centros (37/87) e no Brasil (15/35). Dois pacientes eram portadores crônicos do VHB (HBsAg+ e anti-HBc IgM negativo). A proporção de casos de hepatite A foi semelhante entre os países envolvidos e variou conforme a faixa etária, sendo de 55% (IC95%, 40-70%) entre crianças de 1 a 5 anos; 36% (17-59%) entre crianças de 6 a 10 anos; e de 17% (4-41%) na faixa etária de 10 a 19 anos (análise incluindo todos os 9 centros). No 1º mês de seguimento, 17 dos 37 (46%) pacientes com falência hepática em decorrência de hepatite A receberam transplante hepático. A letalidade foi de 41% (15/37) (Ciocca et al., 2007).

Em estudo retrospectivo realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foram avaliadas 33 crianças e adolescentes (de 2 meses a 15 anos, média de 6,2 anos) hospitalizados com insuficiência hepática aguda no período de 1998 a 2007. Treze (39%) das 33 crianças (com idade variando de 17 meses a 15,6 anos, média de 5,8 anos) apresentavam anti-HAV IgM positivo. Todas foram tratadas em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e entraram na lista para transplante hepático de urgência, porém cinco das 13 (38,5%) foram a óbito enquanto esperavam o transplante. Uma criança teve recuperação espontânea. Sete crianças foram transplantadas, das quais, quatro (30,8%) foram a óbito e três sobreviveram. A letalidade foi 69,2% (9/13) (Ferreira et al., 2008).

Em análise de 20 casos de insuficiência hepática aguda com indicação de transplante em Fortaleza, Ceará, 12 pacientes (40%, dos quais um com hepatite A aguda fulminante) foram transplantados, após espera de 3,4 dias, e com sobrevida de

65,2% em 1 ano; os outros 8 (um com hepatite A fulminante) morreram enquanto aguardavam o transplante, após espera de 7,4 dias (Viana CFG, 2008).

No Hospital Geral de Bonsucesso, no Rio de Janeiro, entre 2003 e 2006, foram atendidos 33 pacientes com insuficiência hepática aguda. Hepatite A foi causa de quatro (12,1%) desses casos (um dos quais era co-infecção com VHV). A idade dos pacientes com hepatite A variou de 3 a 49 anos. Quanto à evolução, entre os pacientes com hepatite A, dois morreram (um antes de ser transplantado, e outro após transplante) um paciente foi transplantado e sobreviveu e um teve recuperação (co-infectado VHA e VHB) (Santos DMC, 2009).

4. VACINAS CONTRA HEPATITE A

A primeira vacina contra hepatite A foi comercializada em 1992. Desde então várias vacinas de vírus inteiros inativados foram comercializadas. Vírus adaptados em cultura de células (atenuados) são produzidos por crescimento em fibroblastos humanos, purificados e inativados por formalina. As vacinas inativadas disponíveis, a idade recomendada para vacinação, esquema recomendado e soroconversão após a vacinação são apresentadas no Quadro 1.

Há uma vacina de vírus vivos atenuados, disponível comercialmente na China e outros países asiáticos, porém não disponível no Brasil (Faridi et al., 2009).

Quadro 1. Vacinas de vírus inteiros inativados contra hepatite A

Vacina, produtor	Idade	Antígeno	Esquema	Soroconversão
Havrix [™] 720 Jr, GSK	12 meses – 18 anos	720 U ELISA*	2 doses (0,5 mL), IM, 0 e 6-12 meses	94-100% (>18 anos) e 97-100% (2-18 anos) após 1ª dose; 100% após 2ª dose (Abarca et al., 2008), (Fiore et al., 2006)
Havrix [™] 1440 Adult, GSK	> 18 anos	1440 U ELISA*	2 doses (1 mL), IM 0 e 6-12 meses	
Vaqta [™] Ped/Adol, Merck	12 meses – 18 anos	25 U**	2 doses (0,5 mL), IM, 0 e 6-18 meses	
Vaqta Adult , Merck	> 18 anos	50 U**	2 doses (1 mL), IM, 0 e 6-18 meses	
Avaxim Ped, Sanofi	12 meses – 15 anos	80 U	2 doses (0,5 mL), IM 0 e 6-12 meses	99,4% após 1ª dose, 100% após 2ª dose (Abarca et al., 2008)
Avaxim, Sanofi-Pasteur	≥ 12 anos	160 U	2 doses (0,5 mL), IM 0 e 6-12 meses	
Epaxal Jr, Berna	≥ 12 meses – 16 anos-	12 UI/ 0,25 mL	2 doses (0,25 mL), IM, 0 e 6-12 meses	93-100% após 1ª dose, 100% após 2ª dose (Bovier, 2008)
Epaxal, Berna	≥ 17 anos	24 UI	2 doses (0,5 mL), IM 0 e 6-12 meses	98-100% após 1ª dose, 100% após 2ª dose (Bovier, 2008)
Healive, Sinovac (China)	12 meses –(até 8 anos, no ensaio clínico)	250 U	2 dose (0,5 mL), IM, 0 e 6 meses	94-98% após 1ª dose, 100% após 2ª dose (Jiang et al., 2008)

*conteúdo expresso pela reatividade em imunoenensaio quantitativo para Antígeno HAV potência final /dose expresso em U ELISA

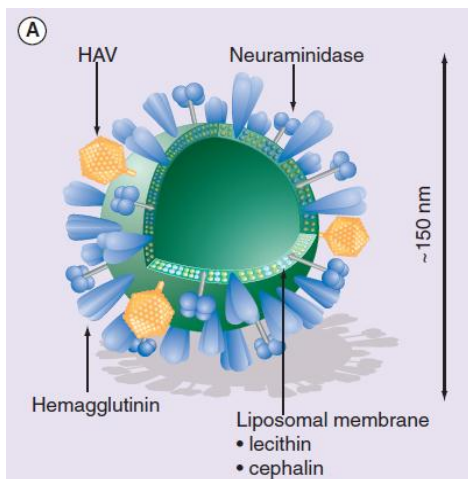
** conteúdo expresso em unidades de antígeno HAV

Avaxim, Havrix, Vaqta, Healive: contém Hidróxido de Alumínio como adjuvante. O Hidróxido de Alumínio induz proteção contra o antígeno associado por efeito depósito, aumentando a reação inflamatória local.

Epaxal: as partículas virais inativadas são adsorvidas na superfície de lipossomas (influenza virosomas), que substitui o Hidróxido de Alumínio como adjuvante (Figura 2). A hemaglutinina permite ao virosoma se ligar aos macrófagos. Virosomas induzem resposta imune humoral e celular (Bovier, 2008).

As vacinas inativadas contra hepatite A podem ser utilizadas simultaneamente às vacinas recomendadas na infância (DTP, Hib, polio e SCR) (Bovier, 2008).

As vacinas também estão disponíveis comercialmente em combinação com a vacina de hepatite B (Twinrix, GSK), e com a vacina contra febre tifóide (Hepatryx, GSK e Viatim, Sanofi Pasteur).



Fonte: Bovier. Expert Rev Vaccines. 2008; 7(8): 1141

Figura 2. Representação de um virosoma com vírus hepatite A (HAV) adsorvida em sua superfície.

4.1 IMUNOGENICIDADE:

Com qualquer uma das vacinas, 90 a 100% dos vacinados respondem com títulos de anticorpos considerados protetores após a primeira dose da vacina. Após a segunda dose, 100% dos vacinados apresentam títulos de anticorpos protetores.

A concentração de anticorpos anti-HAV após a vacinação pode ser 10 – 100 vezes inferior aos títulos de anticorpos após infecção natural. Alguns testes diagnósticos disponíveis comercialmente detectam títulos de anticorpos ≥ 100 mIU/mL e podem não detectar anticorpos após a vacinação, sendo necessários testes mais sensíveis (10 mIU/mL). Resultado positivo nos testes tradicionais indica proteção, entretanto não foram estabelecidos os níveis inferiores de anticorpos necessários para proteger contra a infecção. Concentrações de anticorpos de 10 a 20 mIU/mL, após

administração de Imunoglobulina protege contra infecção. Estudos in vitro sugerem que concentrações <20mIU/mL podem ser neutralizantes (Fiore et al., 2006).

No primeiro ano de vida, pode haver interferência dos anticorpos maternos na resposta imune à vacinação com qualquer uma das vacinas inativadas, não sendo recomendada a vacinação de menores de 12 meses.

4.2. PERSISTÊNCIA DOS ANTICORPOS:

Persistência dos anticorpos por 10 anos após o esquema primário de vacinação (2 doses) foi demonstrado para Avaxim (Lopez et al., 2010) e Havrix (Hammit et al., 2008).

Estudo com Avaxim mostrou que, 10 anos após a vacinação, 97,9% (47/48) das crianças saudáveis vacinadas (2 doses) entre 12 e 47 meses mantiveram títulos de anticorpos ≥ 20 mUI/mL; GMC = 390,9 (IC95%, 282-499), GMC mínimo de 36 e máximo de 1860 (Lopez et al., 2010).

Estudo com Havrix demonstrou queda rápida de anticorpos no 1º ano após a vacinação, porém 96% das crianças vacinadas (3 doses, 0, 1 e 6 ou 12 meses) entre 3 e 6 anos e adultos (3 doses, 0, 1 e 12 meses) mantiveram títulos de anticorpos ≥ 20 mUI/mL, 10 anos após. A persistência dos anticorpos estimada por modelo matemáticos foi de 21 anos ou mais (Hammit et al., 2008).

Um estudo mostrou freqüência de soroproteção em 100% dos vacinados com a vacina virosomal, 9 a 11 anos após a vacinação. Modelos matemáticos sugerem duração de proteção de 52 anos, com 95% dos vacinados mantendo proteção por >35 anos, se o cut-off de proteção for estabelecido em ≥ 10 mIU/ml, ou >30 anos se o cut-off for estabelecido em ≥ 20 mIU/ml (Bovier et al., 2010).

4.3. EFICÁCIA:

Proteção contra hepatite clínica (em esquema de duas doses):
Havrix: 94% (IC95%, 79 – 99%); Vaqta: 100% (limite inferior IC95%, 87%)

4.4. EFETIVIDADE

95%, em estudo que avaliou a introdução da vacinação universal, em esquema de 2 doses, em Minsk, Belarus, na qual foram usadas Avaxim (95%) e Havrix (5%) (Fisenka et al., 2008) (Quadro 2)

4.5. EVENTOS ADVERSOS (EA) APÓS VACINAÇÃO:

Reações no local da injeção (dor, eritema, edema), leves e de curta duração, foram relatadas em até 21% das crianças vacinadas. Reações sistêmicas (fadiga, febre,

diarréia e vômitos) foram relatadas em menos de 5% dos vacinados, principalmente alteração da alimentação (8%) e cefaléia (4%) em crianças (Nothdurft, 2008).

Nos EUA, entre 1995 e outubro de 2005, 50 milhões de doses da vacina foram comercializadas. A Vigilância passiva pós-comercialização (fase IV) recebeu 6.136 relatos de EA, os mais comuns foram febres, reações locais, exantema e cefaléia. Nenhum dos 871 relatos de EA graves foi associado à vacina. Não houve diferença na frequência de EA pós Vaqta e Havrix (Nothdurft, 2008).

4.6. NÚMERO DE DOSES NECESSÁRIAS:

Os produtores da vacina contra hepatite A recomendam 2 doses para garantir proteção a longo prazo (WHO,(2000). Entretanto, uma única dose da vacina induz alto nível de proteção, pelo menos a curto prazo (Shouval, 2011). Em 2005, a Argentina foi o primeiro país a introduzir a vacina no calendário infantil em esquema de dose única (Quadro 2), com excelente resultado até o momento, na avaliação da OMS (WHO,2011). O país continua monitorando o impacto do programa para avaliar a necessidade de inclusão de segunda dose na rotina (Hendrickx et al., 2008, Vacchino, 2008).

Taiwan adotou, em 1995, programa de imunização com três doses da vacina (0, 1 e 6 meses), administradas no segundo ano de vida e para crianças de 7 a 12 anos de idade (programa de vacinação em escolas). Em 1998, o esquema vacinal foi modificado para duas doses (Tsou et al., 2011).

4.7. DURAÇÃO DA PROTEÇÃO E DOSES DE REFORÇO:

Em um estudo, 2/3 das crianças que não tinham anticorpos maternos no momento que receberam a vacina apresentavam anticorpos detectáveis 6 anos após a vacinação. Todos os que eram negativos apresentaram resposta anamnésica a dose de reforço. Os modelos matemáticos sugerem persistência de anticorpos por 14 a 20 anos após a vacinação na infância (Bovier et al., 2010).

O intervalo entre a 1ª e 2ª dose pode ser estendido para até 8 a 11 anos, com resposta tipo anamnésica após a 2ª dose (Bovier, 2008).

A vacina induz imunidade celular e a imunidade de memória pode garantir a proteção mesmo após a queda dos anticorpos para níveis indetectáveis. A persistência de anticorpos não é necessária para manter a proteção.

Os dados disponíveis sugerem proteção de longa duração. Persistência de proteção demonstrada por persistência de anticorpos, ou por resposta anamnésica a uma dose de reforço, ou ambas, foi demonstrada por até 12 anos após esquema de 2 doses da vacina (Van Damme et al., 2003). Considerando a persistência de anticorpos presumida de 25 a 30 anos por modelos matemáticos e a resposta de memória, não há

necessidade de doses de reforço após o esquema primário com nenhuma das vacinas disponíveis comercialmente (Van Damme et al., 2003).

4.8. INTERCÂMBIO DE VACINAS:

Após a 2ª dose da vacina, é observada forte resposta anamnésica com qualquer uma das vacinas. Avaxim pode ser utilizada pra completar esquema iniciado com Havrix (Abarca et al., 2008). Ensaio clínico com Epaxal e Havrix mostrou que vacinas que usam alumínio como adjuvante e vacinas virosomais também podem ser usadas sequencialmente (Bovier, 2008).

4.9. RECOMENDAÇÕES DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE QUANTO À VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE A

Em geral, doença por hepatite A é um problema de saúde pública menor em países com alta endemicidade, não sendo recomendados programas de vacinação universal.

Em países de baixa endemicidade, é sugerida a vacinação de grupos de alto risco, como usuários de drogas (UDI), homem que fazem sexo com homens (HSH), e viajantes para áreas de alta endemicidade, embora considerando que programas de vacinação para grupos específicos tenham pequeno impacto na incidência da doença.

Programas de imunização universal são sugeridos para áreas de endemicidade intermediária, onde ocorrem surtos periódicos. (WHO, 2000).

4.10. IMPACTO DOS PROGRAMAS DE VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE A

A vacinação de adultos com maior risco de adquirir hepatite A (viajantes para áreas de alta endemicidade, HSH, UDI) e de crianças vivendo em comunidades com alto risco de hepatite A foi implementada em vários países (EUA, Canadá, Austrália, Espanha) e não teve impacto na epidemiologia da doença. Surtos continuaram ocorrendo nessas populações de maior risco (Hendrickx et al., 2008).

Em populações onde foi introduzida a vacinação universal na infância, foi observada dramática redução na incidência da doença, mesmo com cobertura vacinal moderada (50-70%) (Quadro 2).

A vacinação universal induz proteção de rebanho. Redução da doença entre crianças e adultos não vacinados foi observada nos EUA, Israel, Argentina e Espanha, como mostra o Quadro 2 (Dagan et al., 2005, Hendrickx et al., 2008). Estudos sugerem que a proteção de rebanho foi responsável por 67% da efetividade da vacina nos EUA (Samandari et al., 2004).

Quadro 2. Programas de vacinação anti-hepatite A: países em que foi adotado, padrão de endemicidade antes da introdução da vacina, programa de vacinação adotado, cobertura vacinal alcançada e impacto observado

País	Endemicidade antes da introdução da vacina	Programa de vacinação	Cobertura	Impacto
EUA (Hendrickx et al., 2008, Vogt et al., 2008)	Baixa. Prevalência Anti-HAV+ crianças 6-19 anos (1988-94): 14,3% (oeste), ~6% (leste) Surto a cd 10-15 anos	1996: população de alto risco. 1999: universal, aos 12-23 meses nos 17 estados c/ > incidência. 2006: universal, aos 12-23 meses, todo país	1999: cobertura crianças 24-35 meses: 51% (estados c/ vacinação universal); 25% (estados que consideravam a vacina)(Temte, 2006)	1996-97 a 2003: ↓88% incidência nos estados com vacinação universal 1995 a 2003: ↓ mortalidade por hepatite A: 45% e 23%, respectivamente nos estados com e sem vacinação universal 1997 a 2004: ↓ hospitalização 69%, ↓ consultas ambulatoriais 42% Surto continuaram ocorrendo com vacinação de população de maior risco
Argentina (Hendrickx et al., 2008, Vacchino, 2008)	Intermediária, c/ áreas de alta. 54% crianças 1-15 anos: anti-HAV+. >ia casos hepatite A entre 5-9 anos. Surto em 2003 e 2004	2005: Vacinação universal com <u>dose única</u> aos 12 meses	95% (2006), c/ variação regional (60% a >95%)	2007: ↓88% incidência (todos os grupos etários e regiões); ↓80% hospitalização / visitas ambulatoriais
Israel (Chodick et al., 2008, Dagan et al., 2005)	Intermediária. Média de 10 surtos / ano	1999: vacinação universal, c/ 2 doses aos 18 e 24 meses	90% (1ª dose) >85% (2ª dose)	↓95% incidência (142.4/100.000, em 1998 → 7,6/100 mil, em 2007) ↓ incidência em faixas etárias não vacinadas ↑faixa etária dos casos diagnosticados: 16,8 anos, em 1998 x 39,4 anos, em 2008
Puglia, Italia (Hendrickx et al., 2008)	Intermediária / Baixa Surto ocasionais	1998: vacinação universal (15-18 meses) + “catch=up” aos 12 anos (até 2002)	60-70% (aos 12 anos)	↓ incidência em todos os grupos etários (20/100.000, em 1998 → 0,7/100 mil, em 2006)
Catalonia, Espanha (Dominguez et al., 2008, Hendrickx et al., 2008)	Intermediária / Baixa	1995: população alto risco 1998: vacinação universal de pré-adolescentes (12 anos, vacina combinada hep A e B)	91%	↓73% incidência na faixa etária 10-19 anos e ↓>45% em 5-9 anos (não-vacinados). ↓ incidência em todos os grupos etários <40 anos

Quadro 2 (continuação). Programas de vacinação anti-hepatite A: países em que foi adotado, padrão de endemicidade antes da introdução da vacina, programa de vacinação adotado, cobertura vacinal alcançada e impacto observado

País	Endemicidade antes da introdução da vacina	Programa de vacinação	Cobertura	Impacto
Australia (Hendrickx et al., 2008)	Alta entre indígenas. Prevalência anti-HAV+ ~50% em >30 anos	1999: população indígena (Queensland); 2005: nos estados c/ alta incidência (2º ano de vida)		↓ incidência (95% em algumas regiões) na população indígena
Minsk, Belarus (Fisenka et al., 2008)	Incidência em declínio	2003: vacinação universal crianças 6 anos (2 doses); vacinação crianças e adultos p/ controle de surtos	2003-2006: 98,6% (6-9 anos)	↓ incidência em todas as faixas etárias: 12x entre pré-escolares; 13x em crianças 10-14 anos, e 4-6x em adultos Efetividade estimada da vacina: 95% Surto hepatite A, em que crianças <5 anos não vacinadas foram fonte de infecção para adultos susceptíveis → sugerido mudança vacinação para 18 meses
Taiwan (Tsou et al., 2011)	Alta / Intermediária	1995: crianças 2º ano vida, e 7-12 anos, em 30 municípios de alta endemicidade 1998-2002: programa expandido p/ outros 19 municípios c/ > risco de epidemias alcançando cobertura ~2% população total	78.8% (1 dose) e 73.9% (2-3 doses) na coorte nascida entre 1994-2005 nos municípios com vacinação	Redução incidência 98.3% (municípios com vacinação) e 52.6% (municípios sem vacinação). 2003-2008: incidência em pessoas >30 anos vivendo em municípios sem vacinação ↑ 2x

4.11. USO DA VACINA INATIVADA CONTRA HEPATITE A NO BRASIL

A vacina contra hepatite A é disponibilizada pelo Ministério da Saúde / Programa Nacional de Imunizações (PNI), nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs), para a imunização de indivíduos de maior risco de apresentar doença grave por hepatite A, sendo recomendada para (MS/SVS):

- Indivíduos com hepatopatia crônica de qualquer etiologia,
- Portadores crônicos do vírus da hepatite B e vírus da hepatite C,
- Coagulopatias,
- Crianças menores de 13 anos com HIV/AIDS,
- Adultos com HIV que sejam portadores do VHB ou VHC,
- Doenças de depósito,
- Fibrose cística,
- Trissomia,
- Imunodepressão terapêutica ou por doença imunossupressora,
- Candidatos a transplante de órgãos sólidos, cadastrados em programas de transplante,
- Transplantados de órgãos sólidos ou de medula óssea,
- Doadores de órgãos sólidos ou de medula óssea, cadastrados em programas de transplantes
- Hemoglobinopatias

A vacina também está disponível em clínicas de vacinação particulares. A Tabela 4 mostra o número de doses de vacina administradas no Brasil, entre 2007 e 2010. Embora, o número de doses administradas seja crescente nos últimos anos (Total de doses aplicadas em 2007, 2008 e 2009 foi, respectivamente, 122.184; 157.611 e 180.809), a cobertura vacinal é muito baixa. De acordo com os dados administrativos, <1% das crianças brasileiras de 1 a 4 anos foram vacinadas contra hepatite A, sendo a maior proporção de vacinados observada na região sudeste, onde 2,5% e 1,8% das crianças de 1 a 4 anos receberam, respectivamente, a 1ª e 2ª dose da vacina.

Tabela 4. Número de doses de vacina contra hepatite A aplicadas, conforme faixa etária, região de residência, dose (1ª ou 2ª) e ano de administração. Brasil, 2007-2009.

Região	1-4 anos	5-8 anos	9-12 anos	13-19 anos	20-59 anos	≥60 anos	Total
2007							
1a dose							
Norte	905	283	110	241	770	65	2374
Nordeste	861	340	185	178	594	50	2208
Centro-Oeste	4680	791	414	262	1025	36	7208
Sudeste	33811	4726	2281	2426	9618	623	53485

Sul	5824	1302	678	479	2485	124	10892
Brasil	46081	7442	3668	3586	14492	898	76167
2a dose							
Norte	239	66	35	30	309	29	708
Nordeste	424	155	91	73	242	27	1012
Centro-Oeste	2918	633	256	233	522	12	4574
Sudeste	22210	3229	1328	1363	5476	361	33967
Sul	3573	719	355	223	801	85	5756
Brasil	29364	4802	2065	1922	7350	514	46017

Tabela 4 (continuação). Número de doses de vacina contra hepatite A aplicadas, conforme faixa etária, região de residência, dose (1ª ou 2ª) e ano de administração. Brasil, 2007-2009.

2008							
Região	1-4 anos	5-8 anos	9-12 anos	13-19 anos	20-59 anos	≥60 anos	Total
1a dose							
Norte	1374	350	227	163	4849	55	7018
Nordeste	1250	401	275	215	617	47	2805
Centro-Oeste	5973	1047	472	335	1293	28	9148
Sudeste	39513	5692	2885	2873	11419	672	63054
Sul	7795	1995	995	726	2024	111	13646
Brasil	55905	9485	4854	4312	20202	913	95671
2a dose							
Norte	539	120	59	72	1250	36	2076
Nordeste	613	286	180	116	308	27	1530
Centro-Oeste	3605	708	287	194	520	20	5334
Sudeste	28522	4387	1886	1852	8355	660	45662
Sul	4487	906	436	303	1107	99	7338
Brasil	37766	6407	2848	2537	11540	842	61940
2009*							
1a dose							
Norte	1494	257	136	116	4312	89	6404
Nordeste	1463	491	328	261	609	69	3221
Centro-Oeste	7808	1609	694	545	1166	56	11878
Sudeste	45171	6038	2927	3125	11238	789	69288
Sul	10727	3354	2160	1017	3252	115	20625
Brasil	66663	11749	6245	5064	20577	1118	111416
2a dose							
Norte	793	195	82	70	1705	34	2879
Nordeste	908	337	200	161	354	40	2000
Centro-Oeste	5316	1478	535	374	606	37	8346
Sudeste	31699	4923	2076	2341	7143	506	48688
Sul	4704	879	421	324	1067	85	7480
Brasil	43420	7812	3314	3270	10875	702	69393
2010*							
1a dose							
Norte	808	151	123	132	2020	74	3308
Nordeste	1065	260	170	195	634	37	2361
Centro-Oeste	6477	904	361	392	2262	46	10442
Sudeste	37303	4322	1935	1978	7805	402	53745
Sul	6941	1043	527	508	3488	175	12682
Brasil	52594	6680	3116	3205	16209	734	85538
2a dose							

Norte	513	125	66	51	1218	45	2018
Nordeste	658	171	152	118	249	21	1369
Centro-Oeste	4389	790	330	218	475	21	6223
Sudeste	26782	3625	1427	1464	5214	364	38876
Sul	4491	780	343	244	851	58	6767
Brasil	36833	5491	2318	2095	8007	509	55253

*Dados de 2009 e 2010 (até outubro) sujeitos a retificação.

Fonte: DATASUS / Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?pni/cnv/dpniuf.def>. Acessado em 27.08.2010 e em 21.02.2011.

No Inquérito Nacional das Hepatites virais, apenas 3,6% dos entrevistados que apresentaram cartão de vacinação, tinham registro de vacina contra hepatite, sendo que a proporção de vacinados variou por região, sendo maior no sudeste e menor no Distrito Federal (Tabela 5).

Tabela 5. Proporção de vacinados contra hepatite A na população de 5 a 19 anos, residente nas capitais brasileiras. 2004-2009

	Norte	Nordeste	Centro Oeste	Distrito Federal	Sudeste	Sul	Brasil
Vacinados / Total*	18 / 395	25 / 701	20 / 660	8 / 870	92 / 1.714	54 / 1.643	217 / 5.983
% vacinados	4,56	3,57	3,03	0,92	5,36	3,29	3,63

*Excluídos os que não apresentaram cartão de vacinação

Fonte: Inquérito Nacional das Hepatites Virais. Informe pessoal Cynthia Braga

5. REVISÃO DOS ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINAÇÃO CONTRA HEPATITE A NA INFÂNCIA

Revisões sistemáticas de estudos econômicos têm se tornado parte essencial de processos de avaliação tecnológica e formulação de políticas públicas. Algumas agências nacionais de avaliação tecnológica (como o National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC e Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health - CADTH) exigem revisões sistemáticas da literatura econômica relevante para os processos de avaliação e formulação de políticas de saúde pública (Anderson, 2010).

No entanto, alguns autores questionam o valor dessas revisões sistemáticas e levantam preocupações com relação à generalização dos resultados de estudos de avaliação econômica. Especialmente o uso de recursos e custos associados às intervenções são altamente variáveis de um país para outro, entre regiões ou tipos de serviços, bem como ao longo do tempo (Sculpher et al., 2004, Welte et al., 2004, Drummond M, 2001).

A revisão sistemática de estudos econômicos seria indicada quando ela pode: 1) contribuir no desenvolvimento de um novo modelo de decisão; 2) identificar um ou dois estudos mais relevantes para informar uma decisão particular em uma jurisdição; ou 3) identificar os “trade-offs” econômicos principais em uma dada opção de tratamento ou doença (Anderson, 2010).

Quando há a proposta para o desenvolvimento de modelo nacional para estimar custo e efetividade de políticas de saúde alternativas, a revisão sistemática das avaliações econômicas prévias é necessária para verificar se foi realizada análise recente no país, com objetivos semelhantes.

Quando uma nova avaliação econômica é justificada, a revisão de estudos econômicos prévios pode instrumentalizar o desenvolvimento de um novo modelo de decisão. Esse tipo de revisão é útil para comparar e contrastar como diferentes pesquisadores fizeram suas escolhas com relação à metodologia e estimativa de variáveis-chaves e esclarecer como os resultados das análises podem ser diferentes em virtude dessas escolhas (Pignone et al., 2005).

A revisão crítica dos estudos de avaliação econômica existentes permite avaliar a possibilidade ou não de generalização e ou transferibilidade de seus resultados e estabelece a necessidade ou não de desenvolvimento de estudos locais para estimar a relação custo-efetividade da nova vacina a ser incorporada.

O objetivo desse estudo é discutir a contribuição da revisão sistemática de avaliações econômicas no desenvolvimento de um estudo nacional, usando como exemplo o caso da vacinação infantil contra hepatite A.

Foram publicadas recentemente duas revisões que abordam aspectos metodológicos importantes, uma trata do uso de modelos em avaliações econômicas (Bos et al., 2002) e a outra aborda a qualidade metodológica dos estudos (Anonychuk et al., 2008).

Nessa revisão foram incluídos estudos de avaliação econômica completa que analisaram o uso da vacina contra hepatite A em programa de vacinação universal de crianças até seis anos. Esse recorte foi definido considerando a idade mais adequada para a vacinação no Brasil, com base no padrão epidemiológico da hepatite A em transição, com variação regional, áreas de endemicidade intermediária e áreas de baixa endemicidade (de Alencar Ximenes et al., 2008, KH., 2009). Discute-se a importância dessa revisão no desenho de avaliação econômica local e na definição das políticas públicas de imunização no país.

5.1 MÉTODOS

Busca da literatura

Em 26.05.2010, foi feita busca em seis bases de dados: EMBASE, MEDLINE, WOPEC, HealthSTAR, SciELO e LILACS. A estratégia (“economic evaluation” OR “cost” OR “cost-benefit” OR “cost-effectiveness” OR “cost-utility” OR “decision analysis”) AND (“hepatitis A” OR “hepatitis A vaccines”) foi utilizada em todas as bases de dados, sendo restrita a artigos publicados entre 1995 e maio de 2010. Em 30.12.2010, foi realizada nova busca não tendo sido localizadas novas publicações.

Critérios de inclusão / exclusão

Os seguintes critérios foram utilizados na seleção:

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

Foram excluídas avaliações econômicas incompletas, como análises de custo, e avaliações econômicas de grupos específicos como trabalhadores, viajantes, prisioneiros, estudantes universitários, adolescentes, pacientes com hepatite C, e outros.

Também foram excluídos estudos que analisaram a vacina combinada hepatite A + B, uma vez que essa vacina, assim como a vacina contra hepatite A, é recomendada para uso a partir dos 12 meses, e a vacinação contra hepatite B é recomendada logo após o nascimento (1ª dose administrada na maternidade) (2009), rotina essa já incorporada no Programa Nacional de Imunizações (PNI).

Cada estudo foi revisado detalhadamente para extrair e sumarizar informações sobre:

- *Características metodológicas*: tipo de estudo, perspectiva, modelo, proteção de rebanho, horizonte temporal, número de coortes, moeda e ano dos custos, taxa de desconto, análise de sensibilidade e parâmetros variados na análise de sensibilidade
- *Estimativas de variáveis chaves*: epidemiológicas (incidência, desfechos sintomáticos e taxa de letalidade; características da vacina (esquema vacinal, cobertura, eficácia, eventos adversos e taxa anual de queda de imunidade; custos (diretos e indiretos) e medidas sínteses.

Para comparar os resultados dos estudos, as medidas sínteses, Razões de Custo-Efetividade Incrementais (RCEI), foram convertidas em dólares americanos (US\$) de 2005 usando a paridade do poder de compra (PPP), que é a taxa de câmbio que equivale o preço de uma cesta de bens e serviços idênticos em dois países. Os valores monetários dos resultados foram corrigidos com o índice de preço ao consumidor para todos os consumidores urbanos de assistência à saúde anual de 2005. Quando o estudo não declarava o ano de custo, assumiu-se que o ano de custo seria o ano de publicação do estudo. Essa estratégia foi adotada anteriormente na literatura (Anonychuk et al., 2008).

Além disso, foram pesquisadas as fontes de financiamento para avaliar se elas influenciavam nos resultados dos estudos.

5.2 RESULTADOS

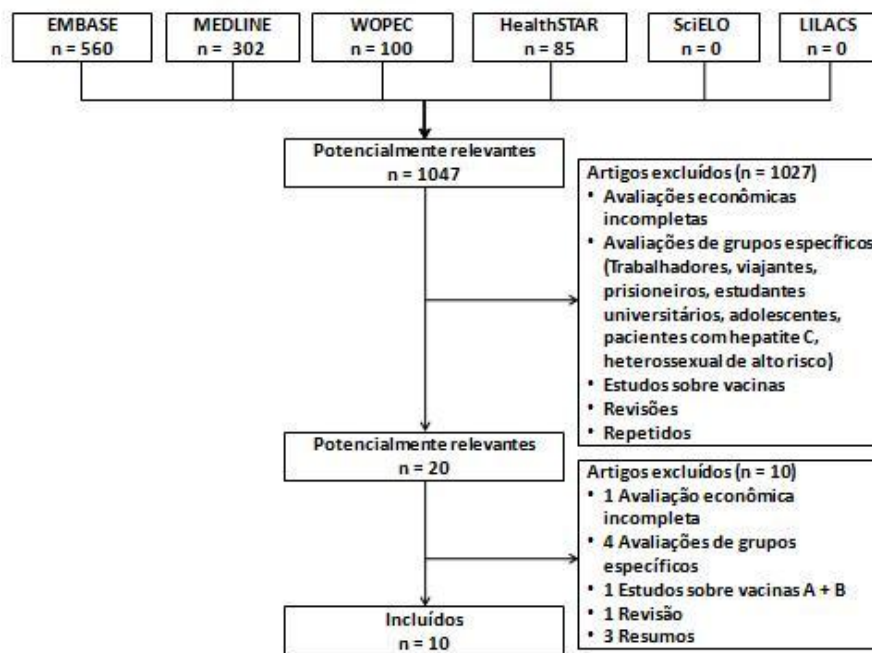
5.2.1. REVISÃO DA LITERATURA

As buscas iniciais identificaram aproximadamente 1047 artigos. Após a leitura dos títulos e ou resumos, 20 estudos foram considerados potencialmente relevantes e recuperados na íntegra. Nessa fase, foi selecionado apenas um artigo nacional realizado no Paraná (Zahdi et al., 2009). Porém o mesmo foi excluído após a leitura do artigo completo, por se tratar de uma análise de custo, uma avaliação econômica incompleta. Os autores comparam os custos de duas estratégias: não vacinar e vacinar. Na estratégia não vacinar foram incluídos os custos diretos médicos com consultas, testes laboratoriais, teste sorológico (IgM) para diagnóstico, hepatites fulminantes, transplantes e retransplantes. Na estratégia vacinar foram incluídos os custos com as

doses de vacina e consultas médicas devido a eventos adversos. Para que o estudo fosse considerado uma avaliação econômica completa além dos custos, deveria ter comparado os desfechos em saúde, como por exemplo, casos de hepatite A evitados.

Após a leitura do texto completo dos 20 estudos, 10 estudos preencheram os critérios de inclusão / exclusão e serão discutidos na presente revisão (Figura 3).

Figura 3 - Número de artigos selecionados em cada etapa do estudo



5.2.2. CARACTERÍSTICAS METODOLÓGICAS DOS ESTUDOS

O Quadro 3 apresenta as características metodológicas dos 10 estudos (Das, 1999, Armstrong et al., 2007, Jacobs et al., 2003, Rein et al., 2007, Ginsber et al., 2001, Valenzuela et al., 2005, Quezada et al., 2008, Lopez et al., 2007, Ellis et al., 2007, Zhuang et al., 2008) analisados na presente revisão. Metade dos estudos foi realizada em países desenvolvidos, o mais antigo (Das, 1999) não especificou o país desenvolvido, mas utilizou dados norte-americanos na sua análise, três estudos foram desenvolvidos nos Estados Unidos da América (Jacobs et al., 2003, Rein et al., 2007, Armstrong et al., 2007) e um em Israel (Ginsber et al., 2001). Quatro estudos foram realizados na América do Sul, sendo dois no Chile (Valenzuela et al., 2005, Quezada et al., 2008) e dois na Argentina (Lopez et al., 2007, Ellis et al., 2007), e um estudo na China (Zhuang et al., 2008).

Conforme declarado pelos autores, quatro estudos realizaram análise de custo-efetividade, três estudos realizaram análise de custo-utilidade, dois estudos realizaram

análise de custo-efetividade em conjunto com análise de custo-utilidade e somente um estudo realizou uma análise de custo-benefício.

Com relação à perspectiva da análise, os 10 estudos adotaram a perspectiva da sociedade que é aquela recomendada para programas de vacinação planejados para melhorar a saúde pública, porque considera tanto os custos diretos quanto os indiretos da intervenção. Os custos diretos são aqueles diretamente relacionados à doença e dividem-se em médicos e não médicos. Custos diretos médicos são os imediatamente relacionados ao diagnóstico, tratamento e reabilitação. São incluídos exames, medicamentos, procedimentos médicos ou cirúrgicos, etc. Por outro lado, os custos diretos não-médicos englobam os custos de familiares com transporte (do doente e acompanhante para receber assistência), com alimentação (alterações na dieta normal do doente), etc. Os custos indiretos estão relacionados à perda de renda e ou produtividade e à incapacidade e morte de pessoas produtivas resultante da enfermidade. Vale ressaltar que a perda de produção não se restringe apenas ao doente, os custos relacionados com as pessoas (cuidadores) que deixam de trabalhar para acompanhar o doente também devem ser considerados.

Quadro 3 - Características metodológicas das avaliações econômicas

Estudo / País	Tipo de Estudo	Perspectiva	Modelo	Proteção de rebanho	Horizonte temporal (anos)	Nº de coortes	Moeda e ano dos custos	Taxa de desconto	Análise de sensibilidade	Parâmetros variados na análise de sensibilidade
Das (1999) ^{((Das, 1999))} País desenvolvido	ACU	Sociedade	Estático (Markov)	Não Incluída	74,5	1	ND	C - 3% B - 3%	Univariada Multivariada	Cobertura vacinal Imunidade natural Taxa anual de queda da imunidade Incidência Letalidade Custos Episódio agudo Hepatite A Dose de vacina Teste sorológico Taxa de desconto
Ginsberg (2001) ^{((Ginsber et al., 2001))} Israel	ACB	Sociedade	"Proxi model"	Incluída	45	ND	Dólar Americano 1997	C - 4% B - 4%	Univariada Break-even	Incidência Eficácia vacinal Horizonte temporal Taxa de desconto
Jacobs . (2003) ^{((Jacobs et al., 2003))} Estados Unidos da América	ACU	Sistema de Saúde Sociedade	Estático (Markov)	ND	83	1	Dólar Americano 2002	C - 3% B - 3%	Univariada Multivariada	Taxa de desconto Incidência Taxa anual de queda da imunidade Preço vacina Taxa de administração QALY das infecções sintomáticas Hospitalizações Transplantes Letalidade
Valenzuela (2005) ^{((Valenzuela et al., 2005))} Chile	ACE	Sistema de Saúde Sociedade	Estático (Markov)	Parcialmente Incluída	50	1	Dólar Americano 2004	C - 3% B - 3%	Univariada	Letalidade Taxa anual de queda da imunidade Custos Médicos Dose de vacina Dias de trabalho perdidos Taxa de desconto
Rein (2007) ^{((Rein et al., 2007))} Estados Unidos da América	ACE	Sociedade	Estático (Markov)	Não Incluída	95	1	Dólar Americano 2005	C - 3% B - 3%	Univariada Multivariada Probabilística	Incidência Cobertura vacinal de adultos Taxa anual de queda da imunidade Eventos adversos QALYs Custos de saúde pública Custos da dose de vacina Custo de administração Taxa de desconto

continua...

Quadro 3 - Características metodológicas das avaliações econômicas

...conclusão

Estudo / País	Tipo de Estudo	Perspectiva	Modelo	Proteção de rebanho	Horizonte temporal (anos)	Nº de coortes	Moeda e ano dos custos	Taxa de desconto	Análise de sensibilidade	Parâmetros variados na análise de sensibilidade
Armstrong (2007) ((Armstrong et al., 2007)) Estados Unidos da América	ACE	Sociedade	Estático (Markov)	Incluída	95	10	Dólar Americano 2005	C - 3% B - 3%	Univariada	Incidência Cobertura vacinal Taxa anual de queda da imunidade QALYs Custo da vacina
Lopez (2007) ((Lopez et al., 2007)) Argentina	ACE	Sociedade	Dinâmico (SIR)	Incluída	100	100	Dólar Americano 2004	C - 3% B - ND	Univariada	Redução anual força de infecção Cobertura vacinal Proteção de rebanho Horizonte temporal Taxa de desconto
Ellis (2007) ((Ellis et al., 2007)) Argentina	ACU	Sociedade	Estático (Markov)	ND	50	1	Dólar Americano 2005	C - 3% B - 3%	Univariada Multivariada	Taxa anual de queda da imunidade Custo da dose de vacina
Quezada (2008) ((Quezada et al., 2008)) Chile	ACE	Pagador Público Sociedade	Dinâmico (SIR)	Incluída	100	100	Dólar Americano 2005	C - 3% B - 3%	Univariada Multivariada Melhor e pior cenários	Redução anual força de infecção Cobertura vacinal Proteção de rebanho Custos da doença Horizonte temporal Taxa de desconto
Zhuang (2008) ((Zhuang et al., 2008)) China	ACE ACU	Sistema de Saúde Sociedade	Estático (Markov)	Não Incluída	72	1	RMB Yuan 2005	C - 5% B - 5%	Univariada Multivariada	Cobertura vacinal (1 e 2 doses) Eficácia vacinal Taxa anual de queda da imunidade Incidência Proporção de infecção sintomática Duração dos sintomas Hospitalização Letalidade Perda de trabalho Custo da vacina Custos médicos da hepatite A Escore de utility para hepatite A Crescimento anual PIB/capita Taxa de desconto

ACB: análise de custo-benefício; ACE: análise de custo-efetividade; ACU: análise de custo-utility; C: custos; B: benefícios; ND: não determinado; QALY: Quality-Adjusted Life Year; PIB: Produto Interno Bruto; SIR: Suscetível Infectado Recuperado

Quatro estudos (Jacobs et al., 2003, Valenzuela et al., 2005, Quezada et al., 2008, Zhuang et al., 2008) adotaram, além da perspectiva da sociedade, as perspectivas do sistema de saúde e do pagador público, que são relevantes para auxiliar a tomada de decisão no setor saúde.

Quanto ao tipo de modelo utilizado, a maior parte dos estudos (7 em 10) utilizou um modelo estático do tipo Markov (Armstrong et al., 2007, Das, 1999, Jacobs et al., 2003, Valenzuela et al., 2005, Rein et al., 2007, Ellis et al., 2007, Zhuang et al., 2008). Dois estudos utilizaram modelos dinâmicos (Lopez et al., 2007, Quezada et al., 2008). Finalmente, um estudo que não conseguiu desenvolver o modelo dinâmico, considerado pelo autor como padrão-ouro, desenvolveu um "proxi model", não claramente descrito pelo autor (Ginsber et al., 2001).

O modelo "dinâmico" permite projetar mudanças nos padrões de transmissão, isto é, redução na força de infecção resultante do programa de vacinação. Programas de vacinação universal podem resultar em efeitos indiretos complexos, conhecidos como "proteção de rebanho": indivíduos suscetíveis ficam protegidos da doença por diminuição da transmissão do patógeno, o que pode levar a mudança da idade de infecção para faixas etárias mais elevadas. Um modelo "estático", por outro lado, não permite incorporar mudança na força de infecção ao longo do tempo. Apesar dos modelos dinâmicos, teoricamente, estimarem mudanças do padrão epidemiológico de forma mais acurada, eles exigem maior quantidade de informações, nem sempre disponíveis. A ausência de dados, por exemplo, a respeito do decréscimo anual da força de infecção e da soroprevalência de hepatite A em algumas faixas etárias, faz com que os autores assumam pressupostos que introduzem incertezas no modelo. Apesar da grande sofisticação metodológica, os resultados finais dependem da disponibilidade e qualidade dos dados usados para alimentar o modelo (Quezada et al., 2008).

A inclusão da proteção de rebanho na análise econômica pode tornar o programa mais custo-efetivo, porque aumenta o número de casos de doença evitados. Ela foi incluída em quatro estudos (Ginsber et al., 2001, Armstrong et al., 2007, Lopez et al., 2007, Quezada et al., 2008) e parcialmente incluída em um deles (Valenzuela et al., 2005). Dois desses estudos (Valenzuela et al., 2005, Armstrong et al., 2007) incluíram proteção de rebanho na sua análise apesar de usarem modelos estáticos. No estudo de Armstrong ele assumiu uma proporção fixa de declínio nas infecções, atribuída a proteção de rebanho para as pessoas dentro da coorte vacinada e para as não vacinadas (Armstrong et al., 2007). No estudo de Valenzuela (Valenzuela et al., 2005) não ficou claro como isso foi feito. É importante enfatizar que efeitos indiretos da vacinação como proteção de rebanho e mudança da idade de infecção para faixas etárias mais avançadas, não são usualmente considerados em modelos estáticos. Alguns estudos usando modelos estáticos consideram a proteção de rebanho assumindo que uma porcentagem fixa da população não vacinada é protegida em

virtude da vacinação na coorte vacinada (Bos et al., 2002). Entretanto, o outro aspecto da proteção de rebanho, isto é, aumento da faixa etária da infecção, que pode levar ao aumento da frequência de casos sintomáticos e consequente mudança (aumento) da utilização dos serviços de saúde, não foi considerado nos modelos estáticos. A inclusão apenas dos aspectos positivos da proteção de rebanho pode resultar em superestimação dos efeitos benéficos do programa de vacinação.

A inclusão da proteção de rebanho pode exercer um grande impacto nos desfechos previstos pelo programa de vacinação. Por exemplo, Ginsberg et al (Ginsberg et al., 2001), ao modelarem os benefícios econômicos e de saúde potenciais de um programa de imunização de crianças de 1-2 anos em Israel, estimaram que levaria 15 anos para o programa de imunização reduzir os casos sintomáticos em 90%. Entretanto, na vida real, a imunização na rotina em Israel atingiu uma redução maior do que 90% no período de três anos, parcialmente devido à proteção de rebanho induzida pela vacinação (Dagan et al., 2005).

A maioria dos estudos (7 em 10) usou horizontes temporais longos, acima de 70 anos, acompanhando a expectativa de vida das coortes (Das, 1999, Jacobs et al., 2003, Rein et al., 2007, Armstrong et al., 2007, Lopez et al., 2007, Quezada et al., 2008, Zhuang et al., 2008). Todos eles utilizaram as taxas de desconto padrão, entre 3 e 5% e somente um dos estudos (Lopez et al., 2007) não relatou o desconto de benefícios.

5.2.3. ESTIMATIVAS DE VARIÁVEIS CHAVES

5.2.3.1. ESTIMATIVAS EPIDEMIOLÓGICAS

As estimativas epidemiológicas utilizadas nas avaliações econômicas estão resumidas no Quadro 4. Os desfechos mais frequentemente utilizados foram casos ambulatoriais, hospitalares e transplantados e mortes.

Quatro estudos (Jacobs et al., 2003, Rein et al., 2007, Ellis et al., 2007, Armstrong et al., 2007) apresentaram dados de incidência regional e fizeram análise de custo-efetividade por região e para o país como um todo. O estudo realizado na China (Zhuang et al., 2008) realizou apenas análises regionais, mas não apresentou uma análise nacional.

Para a estimativa do número de casos sintomáticos, metade dos estudos (Jacobs et al., 2003, Valenzuela et al., 2005, Rein et al., 2007, Armstrong et al., 2007, Zhuang et al., 2008) utilizou estudo que calculou a probabilidade de desenvolvimento de icterícia durante hepatite A aguda conforme faixa etária utilizando dados de diferentes estudos primários (Armstrong and Bell, 2002).

Com relação à letalidade, a maioria dos estudos utilizou dados de estudos nacionais ou fornecidos pelo ministério da saúde para construir sua estimativa local, somente quatro estudos realizados na Argentina (Lopez et al., 2007, Ellis et al., 2007), Chile (Quezada et al., 2008) e China (Zhuang et al., 2008), utilizaram dados norteamericanos de letalidade.

Quadro 4 - Estimativas epidemiológicas utilizadas nas avaliações econômicas

Estudo	Incidência	Fonte	Desfechos sintomáticos	Fonte	Taxa de Letalidade (%)	Fonte
Das (1999) ^(Das, 1999)	Incidência anual de Hepatite A na população não imunizada - 0,0001	ACIP	Episódio de hepatite aguda	ACIP	<50 anos - 0,3 >50 anos - 2,5	2 artigos nacionais
Ginsberg (2001) ^(Ginsber et al., 2001)	% de casos de hepatite tipo A Casos notificados de Hepatite A - 54/100 000	MS Estatísticas nacionais e MS	Casos leves e moderados:84% Caso ambulatorial recidiva: 5,5% Caso hospitalar recidiva:2,7% Caso hospitalar grave: 7,6% IHF s/ transplante não fatal: 0,024% IHF s/ transplante fatal: 0,028% IHF c/ transplante não fatal: 0,062% IHF c/ transplante fatal: 0,008%	Comunicação pessoal e dados nacionais	0,0071	MS
Jacobs (2003) ^(Jacobs et al., 2003)	Taxas de infecção de Hepatite A por idade, região e nacional	SNVEDN	Probabilidade de infecção sintomática ≤4 anos: 7% 5-9 anos: 37% 10-17 anos: 71% 18-29 anos: 73% 30-39 anos:74% 40-49 anos: 78% 50-59 anos: 82% 60-69 anos: 86% ≥70 anos: 90% Probabilidade de hospitalização ≤14 anos: 5% 15-29 anos: 10% 30-39 anos: 11% 40-49 anos: 15% 50-59 anos: 21% 60-69 anos: 26% 70-79 anos: 33% ≥80 anos: 43% Probabilidade de transplante ≤14 anos: 0% 15-39 anos: 0,02% 40-49 anos: 0,05% ≥50 anos: 0,08%	2 artigos nacionais 8 artigos nacionais 2 artigos nacionais	≤14 anos: 0,14% 15-29 anos: 0,18% 30-39 anos: 0,21% 40-49 anos: 0,36% 50-59 anos: 0,81% 60-69 anos: 1,49% 70-79 anos: 2,83% ≥80 anos: 3,85%	7 artigos nacionais

continua...

Quadro 4 - Estimativas epidemiológicas utilizadas nas avaliações econômicas

...continuação

Estudo	Incidência	Fonte	Desfechos sintomáticos	Fonte	Taxa de Letalidade (%)	Fonte
Valenzuela (2005) (Valenzuela et al., 2005)	Taxas Hepatite A notificadas por 100 000 1-4 anos: 99,1 5-9 anos: 259,7 10-14 anos: 154,0 15-19 anos: 55,8 20-24 anos: 31,0 25-34 anos: 14,7 35-44 anos: 6,9 45-50 anos: 5,6	MS e dados de vigilância	Proporção de Hepatites A causando doença manifesta 1-4 anos: 7% 5-9 anos: 37% 10-17 anos: 71% 18-29 anos: 73% 30-39 anos: 74% 40-50 anos: 78% Taxa de hospitalização de Hepatites manifestas 0-14 anos - 8% >14 anos - 11%	3 artigos nacionais MS	0-14 anos: 0,14% 15-29 anos: 0,18% 30-39 anos: 0,21% 40-50 anos: 0,36%	1 artigo internacional
Rein (2007) (Rein et al., 2007)	Incidência anual de Hepatite A notificada por idade e região [†]	2 artigos nacionais	Probabilidade de infecção anictérica com sintomas não específicos - 0,5 Probabilidade de infecção icterica 0-4 anos: 0,076 5-14 anos: 0,512 15-95 anos: 0,832 Probabilidade de hospitalização de casos ictericos notificados 0-4 anos: 0,05 5-14 anos: 0,17 15-39 anos: 0,23 40-59 anos: 0,19 60-95 anos: 0,2	Pressuposto 1 artigo nacional 1 artigo nacional	Probabilidade de morte de casos ictericos 0-4 anos: 0,00030 5-14 anos: 0,00004 15-39 anos: 0,00054 40-59 anos: 0,00436 60-95 anos: 0,1276	1 artigo nacional

Continua...

Quadro 4 - Estimativas epidemiológicas utilizadas nas avaliações econômicas

...continuação

Estudo	Incidência	Fonte	Desfechos sintomáticos	Fonte	Taxa de Letalidade (%)	Fonte
Armstrong (2007) (Armstrong et al., 2007)	Incidência anual de Hepatite A notificada por idade e região [‡]	2 artigos nacionais	Probabilidade de infecção anictérica com sintomas não específicos - 0,5 Probabilidade de infecção ictérica 0-4 anos: 0,076 5-14 anos: 0,512 15-95 anos:0,832 Probabilidade de hospitalização de casos ictéricos notificados 0-4 anos: 0,05 5-14 anos: 0,17 15-39 anos:0,23 40-59 anos:0,19 60-95 anos: 0,2	Pressuposto 1 artigo nacional 1 artigo nacional	Probabilidade de morte de casos ictéricos 0-4 anos: 0,00030 5-14 anos: 0,00004 15-39 anos:0,00054 40-59 anos:0,00436 60-95 anos: 0,1276	1 artigo nacional
Lopez (2007) (Lopez et al., 2007)	Força de infecção idade-específica a partir de dados de soroprevalência	Dados publicados na Coreia e Argentina	Risco de icterícia 85,2% Risco de IHF por caso sintomático - 0,00085 Risco de transplante por caso sintomático - 0,00072 Risco de retransplante por caso sintomático - 0,00014 Risco de recidiva por caso sintomático - 0,15 Risco de hospitalização por caso sintomático - 0,05	MS 2 artigos nacionais 1 artigo internacional 2 artigos nacionais 1 artigo internacional	Idade específica per 100 000 ≤14 anos: 140 15-29 anos: 180 30-39 anos: 210 40-49 anos: 360 50-59 anos: 810 60-69 anos: 1490 70-79 anos: 2630 ≥80 anos: 3850	2 artigos internacionais

...Continua

Quadro 4 - Estimativas epidemiológicas utilizadas nas avaliações econômicas

...conclusão

Estudo	Incidência	Fonte	Desfechos sintomáticos	Fonte	Taxa de Letalidade (%)	Fonte
Ellis (2007) (Ellis et al., 2007)	Incidência anual de Hepatite A notificada por idade, região [§] e nacional	MS Estatísticas nacionais	Casos de Hepatite A Hospitalização 0-14 anos: 2,6% 15-29anos: 3,6% 30-39anos: 3,6% >39 anos: 3,6% Transplante 0-14 anos: 0,027% 15-29anos: 0,127% 30-39anos: 0,127% >39 anos: 0,127%	MS Dados nacionais e 1 artigo internacional 1 artigo nacional Estatísticas nacionais	0-14 anos: 0,14% 15-29anos: 0,18% 30-39anos: 0,21% >39 anos: 0,36%	2 artigos internacionais
Quezada (2008) (Quezada et al., 2008)	Força de infecção idade-específica a partir de dados de soroprevalência	Dados publicados no Chile	Infectados ictericos - 85,2% Hospitalização 0-14 anos: 0,08 ≥15 anos: 0,11 Transplante 0-14 anos: 0,0001 ≥15 anos: 0,0003	2 artigos internacionais	Idade específica per 100 000 ≤14 anos: 140 15-29 anos: 180 30-39 anos: 210 40-49 anos: 360 50-59 anos: 810 60-69 anos: 1490 70-79 anos: 2630 ≥80 anos: 3850	2 artigos internacionais MS Argentina
Zhuang (2008) (Zhuang et al., 2008)	Incidência anual a partir de dados de soroprevalência específicos por região	Documento técnico nacional	Proporção de infecções com sintomas 1-4 anos: 7% 5-9 anos: 37% 10-17 anos: 71% ≥18-anos: 75% Hospitalização 1-14 anos: 0,08 ≥15 anos: 0,15	4 artigos internacionais 2 artigos internacionais	1-4 anos: 0,0030 15-39 anos: 0,00054 40-59 anos: 0,00436 ≥60 anos: 0,1276	1 artigo internacional

IHF: Insuficiência hepática fulminante; MS: Ministério da Saúde; SNVEDN: Sistema Nacional de Vigilância Epidemiológica de Doenças de notificação

* 4 regiões: ≥200% da média de incidência nacional, 100-199% da média de incidência nacional, 50-99% da média de incidência nacional, ≤50% da média de incidência nacional

† 3 regiões: Regiões 1 e 2 (incidência de 1 -2 vezes a média nacional), Região 3 (média nacional)

‡ 3 regiões: Região de Alta endemicidade, Região de endemicidade intermediária e Região de baixa endemicidade

§ 5 regiões: Regiões Nordeste e Central (incidência abaixo da média nacional), Região Sul (média nacional), Regiões Cuyo e Noroeste (incidência acima da média nacional)

|| 5 regiões: Muito Baixa prevalência de anticorpos contra hepatite A (50%), Baixa prevalência de anticorpos contra hepatite A (50-69%), Prevalência intermediária de anticorpos contra hepatite A (70-79%), Alta prevalência de anticorpos contra hepatite A (80-89%), Muito Alta prevalência de anticorpos contra hepatite A (90%)

5.2.3.2. CARACTERÍSTICAS DA VACINA

O Quadro 5 descreve as características da vacina e do programa de vacinação. Com relação ao esquema vacinal, a maioria dos estudos adotou a vacinação de crianças até os 24 meses de idade. Apenas dois estudos avaliaram a estratégia com segunda dose aos 54 e aos 72 meses de idade (Ellis et al., 2007, Valenzuela et al., 2005). E somente um estudo argentino avaliou a vacinação com dose única (Ellis et al., 2007). A Argentina é o único país a ter implantado programa de imunização contra hepatite com dose única (Vacchino, 2008).

Quanto à cobertura vacinal, somente três estudos utilizaram coberturas vacinais mais conservadoras, de 69 a 89% (Zhuang et al., 2008, Das, 1999, Jacobs et al., 2003).

Todos os estudos utilizaram dados de eficácia vacinal (percentual de redução no risco de indivíduos vacinados observado em ensaios clínicos). Nenhum apresentou dados de efetividade (percentual de redução no risco de indivíduos vacinados observado com o uso da vacina na rotina). As taxas de eficácia variaram de 91% a 98% para a primeira dose e de 95 a 100% para a segunda dose da vacina.

Há dados na literatura sugerindo que a proteção conferida pela vacina contra hepatite A é de longa duração: persistência de anticorpos, ou resposta anamnésica a uma dose de reforço da vacina, ou ambas, foi demonstrada por até 12 anos após esquema de 2 doses da vacina (Van Damme et al., 2003). Mesmo assim, os 10 estudos assumiram, em suas análises, diminuição de proteção ao longo do tempo após a vacinação. Cinco estudos (Das, 1999, Ginsber et al., 2001, Jacobs et al., 2003, Rein et al., 2007, Armstrong et al., 2007) usaram estimativas baseadas em modelos de persistência de anticorpos (Van Damme et al., 1994, Wiedermann et al., 1992). Três desses estudos (Valenzuela et al., 2005, Ellis et al., 2007, Zhuang et al., 2008) usaram estimativas construídas em um painel de especialistas realizado nos Estados Unidos da América (1,62% ao ano, nos primeiros 10 anos e de 2,67% após o décimo ano, após uma dose de vacina, e 0,31% e 0,62%, após duas doses) (Jacobs et al., 2000). Dois estudos (Lopez et al., 2007, Quezada et al., 2008) apesar de utilizarem a mesma referência do painel de especialistas citada anteriormente (Jacobs et al., 2000) apresentaram a estimativa de 0,58% por ano, sem informar a partir de que ano após a vacinação ocorreria a queda da imunidade.

Quadro 5 - Características da vacina e do programa de vacinação

Estudo	Esquema vacinal	Cobertura 1ªdose (%)	Cobertura 2ªdose (%)	Eficácia 1ªdose (%)	Eficácia 2ªdose (%)	Eventos adversos (%)	Taxa anual de queda de imunidade (%)
Das (1999) ^(Das, 1999)	2 doses (0 e 6-12 meses)	80	80	ND	ND	NC	12 [*]
Ginsberg (2001) ^(Ginsber et al., 2001)	2 doses (15 e 24 meses)	95	92	94	95	Leves 1,25 - 1ª dose 2,50 - 2ª dose	2 (após 10 anos)
Jacobs (2003) ^(Jacobs et al., 2003)	2 doses (2 anos)	89	69	98	99	NC	2,3 [†]
Valenzuela (2005) ^(Valenzuela et al., 2005)	2 doses (18 e 24 meses) ou (18 e 54 meses)	96	80 (24 meses) 92,2 (54 meses)	98	99	ND	Com 1 dose 1,62 (1-10 anos) 2,67 (após 10 anos) Com 2 doses 0,31 (1-10 anos) 0,62 (após 10 anos)
Rein (2007) ^(Rein et al., 2007)	2 doses (12 meses)	93	87	91	100	Leves - 0,5 Severos - 0,0001	20 (1-5 anos) 5 (após 5 anos)
Armstrong (2007) ^(Armstrong et al., 2007)	2 doses (12 meses)	93	87	91	100	Leves - 0,5 Severos - 0,0001	20 (1-5 anos) 5 (após 5 anos)
Lopez (2007) ^(Lopez et al., 2007)	2 doses (12 e 18 meses)	95	95	95	100	0,03	0,58 [*]
Ellis (2007) ^(Ellis et al., 2007)	1 dose (12 meses) ou 2 doses (12 e 18 meses) ou (12 e 72 meses)	95	76 (18 meses) 66,5 (72 meses)	98	99	ND	Com 1 dose 1,62 (1-10 anos) 2,67 (após 10 anos) Com 2 doses 0,31 (1-10 anos) 0,62 (após 10 anos)
Quezada (2008) ^(Quezada et al., 2008)	2 doses (12 e 18 meses)	95	95	95	100	0,03	0,58 [*]
Zhuang (2008) ^(Zhuang et al., 2008)	2 doses (12 e 18 meses)	85	80	93	95	ND	Com 1 dose 1,62 (1-10 anos) 2,67 (após 10 anos) Com 2 doses 0,31 (1-10 anos) 0,62 (após 10 anos)

ND - não determinado, NC - não considerados

* Não foi determinado a partir de que ano iniciaria a queda de imunidade

† A perda de imunidade seria duas vezes mais rápida nos que receberam apenas 1 dose de vacina

5.2.3.3. ESTIMATIVAS DE CUSTOS

Os elementos considerados nas estimativas de custos estão sumarizados no Quadro 6. Todos os estudos incluíram custos diretos médicos, custos com a vacina e custos indiretos. Na maioria das vezes, os custos diretos médicos estiveram relacionados ao tratamento da hepatite A em casos ambulatoriais, hospitalares, com insuficiência hepática seguida ou não de transplante e acompanhamento dos transplantados. Um estudo de custos da hepatite A nos EUA (Berge et al., 2000) foi citado como fonte para estimativa de custos de tratamento da doença em estudos de avaliação econômica da vacina de hepatite A realizados no Chile (Valenzuela et al., 2005) e na Argentina (Ellis et al., 2007). Os três estudos (Valenzuela et al., 2005, Rein et al., 2007, Ellis et al., 2007) que incluíram custos com o seguimento de transplantados utilizaram dados do estudo norte-americano (RH., 1999).

Nove estudos consideraram, nos custos com a vacina, o valor da dose e taxa de administração, dois estudos incluíram o valor dos eventos adversos (Ginsber et al., 2001, Quezada et al., 2008) e somente um incluiu o valor do desperdício de vacina e transporte para receber a vacina (Ginsber et al., 2001).

Com relação aos custos indiretos, foi calculada a perda de produtividade de doentes e cuidadores em virtude da doença. Um dos estudos calculou a perda salarial dos cônjuges (Ginsber et al., 2001). Em geral para efetuar o cálculo, foi utilizada a mediana de salário de cada país ajustada pela taxa de desemprego. Somente um estudo (Zhuang et al., 2008) empregou o valor do Produto Interno Bruto (PIB) per capita para construir essa estimativa, pela ausência de uma estimativa salarial nacional confiável.

O número de dias de trabalho perdidos variou de 13,25 dias em casos leves e moderados até um ano e meio para pessoas com insuficiência hepática fulminante com transplante não fatal. Nos casos hospitalares esse número variou de 33 a 71 dias. Referenciando as mesmas fontes (Berge et al., 2000), diferentes autores (Zhuang et al., 2008, Ellis et al., 2007, Jacobs et al., 2000, Valenzuela et al., 2005) relataram estimativas diferentes de dias de trabalho perdidos.

Quadro 6 - Elementos considerados nas estimativas de custo

Estudo /	Elementos de custo	Fontes
Das (1999) (Das, 1999)	<p>Custos diretos médicos Episódio agudo de hepatite A</p> <p>Custos com a vacina Dose Administração Teste sorológico p/ anticorpo hepatite A</p> <p>Custos indiretos Perda de produtividade</p>	<p>2 artigos nacionais</p> <p>3 artigos nacionais</p> <p>1 artigo nacional</p>
Ginsberg (2001) (Ginsber et al., 2001)	<p>Custos diretos médicos Testes laboratoriais Profilaxia de comunicantes Casos leves e moderados Caso ambulatorial recidiva Caso hospitalar recidiva Caso hospitalar grave Insuficiência hepática fulminante s/ transplante não fatal Insuficiência hepática fulminante s/ transplante fatal Insuficiência hepática fulminante c/ transplante não fatal Insuficiência hepática fulminante c/ transplante fatal</p> <p>Custos diretos não médicos Transporte para consultas ambulatoriais e hospitalização</p> <p>Custos com a vacina Dose Administração Desperdício Eventos adversos Educação em saúde Transporte</p> <p>Custos indiretos* Perda de produtividade de paciente Perda de produtividade do cônjuge (salário nos EUA ajustado pela taxa de desemprego)</p>	
Jacobs (2003) (Jacobs et al., 2003)	<p>Custos diretos médicos Paciente ambulatorial Paciente hospitalar Transplante Seguimento do transplante</p> <p>Custos com a vacina Dose Administração</p> <p>Custos indiretos Perda de produtividade de paciente ambulatorial -15 dias Perda de produtividade de paciente hospitalar -33 dias (mediana do salário nos EUA)</p>	<p>2 artigos nacionais</p> <p>Registro de transplante EUA</p> <p>CDC 1 estudo nacional</p> <p>Estatísticas nacionais 1 estudo nacional</p>
Valenzuela (2005) (Valenzuela et al., 2005)	<p>Custos diretos médicos Paciente ambulatorial Paciente hospitalar Transplante Seguimento do transplante</p> <p>Custos com a vacina Dose Administração</p> <p>Custos indiretos Perda de produtividade de pacientes 20-59 anos -28dias (mediana do salário diário no Chile)</p>	<p>Ministério da Saúde do Chile</p> <p>CDC Ministério da Saúde do Chile</p> <p>Ministério da Saúde do Chile Banco Central Chileno</p>

continua...

Quadro 6 - Elementos considerados nas estimativas de custo

...continuação

Estudo /	Elementos de custo	Fontes
Rein (2007) (Rein et al., 2007)	Custos diretos médicos Paciente sintomático anictérico ambulatorial Paciente icterico ambulatorial não notificado Paciente icterico hospitalar Insuficiência hepática fulminante sem transplante Transplante Seguimento do transplante Custos públicos de saúde por caso notificado Custos com a vacina Dose Administração Custos indiretos Perda de produtividade dos pacientes e cuidadores (mediana salário semanal esperado)	3 artigos nacionais CDC CDC Pesquisa populacional
Armstrong (2007) (Armstrong et al., 2007)	Custos diretos médicos Custos públicos de saúde Custos com a vacina Dose Administração Custos indiretos Perda de produtividade após morte por hepatite A Perda de produtividade dos pacientes Perda de produtividade dos pais de crianças c/ hepatite A	ND ND ND
Lopez (2007) (Lopez et al., 2007)	Custos diretos Testes laboratoriais Administração de imunoglobulina M Consultas ambulatoriais Diárias hospitalares Insuficiência hepática fulminante sem transplante Insuficiência hepática fulminante com transplante Re-transplante Custos com a vacina Dose Custos indiretos	Estatísticas nacionais Resumo de estudo argentino
Ellis (2007) (Ellis et al., 2007)	Custos diretos médicos Paciente ambulatorial Pacientes hospitalar s/ Insuficiência hepática fulminante Pacientes hospitalar c/ Insuficiência hepática fulminante s/ transplante Pacientes hospitalar c/ Insuficiência hepática fulminante c/ transplante Seguimento do transplante Custos com a vacina Dose Administração Custos indiretos Perda de produtividade dos pacientes >17 anos-28 dias (salário da região)	Registros e dados de custos nacionais PAHO Revolving Fund Estatísticas nacionais

continua...

Quadro 6 - Elementos considerados nas estimativas de custo

...conclusão

Estudo /	Elementos de custo	Fontes
Quezada (2008) (Quezada et al., 2008)	Custos diretos médicos Tratamento ambulatorial Tratamento hospitalar Insuficiência hepática fulminante com transplante Custos com a vacina Dose Administração Eventos adversos Custos indiretos Perda de produtividade dos pais pacientes ≤15 anos-3dias Perda de produtividade dos pacientes >15 anos -25 dias	3 artigos internacionais
Zhuang (2008) (Zhuang et al., 2008)	Custos diretos médicos Caso não-hospitalar Caso hospitalar Caso com morte Custos com a vacina Dose Administração Custos indiretos Perda de produtividade dos pacientes 18-60 anos Caso não-hospitalar - 16 dias Caso hospitalar - 33 dias Caso com morte - 40 dias (PIB/per capita/365.5)	Ministério da Saúde Preço pago pelo governo CDC nacional 3 artigos internacionais

CDC: Central for Diseases Control and Prevention

* Número de dias de trabalho perdidos é específico para cada caso:

Caso leve e moderado adulto - 13,25 dias

Caso leve e moderado criança - 9,29 dias

Caso ambulatorial recidiva - 46,3 dias

Caso hospitalar recidiva - 46,3 dias

Caso hospitalar grave - 71 dias

Insuficiência hepática fulminante não fatal s/ transplante - 6 meses p/ sobrevivente e 6 semanas p/ cônjuge

Insuficiência hepática fulminante fatal s/ transplante- 10,5 dias p/ morto e 21 dias p/ cônjuge

Insuficiência hepática fulminante c/ transplante não fatal- 1,5 ano p/ sobrevivente e 1 ano p/ cônjuge

Insuficiência hepática fulminante c/ transplante fatal- 10,5 dias p/ morto e 21 dias p/ cônjuge

5.2.4. RESULTADOS DAS ANÁLISES

As medidas sínteses apresentadas nos resultados das análises estão descritas no Quadro 7. De uma maneira geral, os estudos financiados pela indústria reportaram Razões de Custo-efetividade Incremental (RCEI) mais favoráveis que os estudos independentes. Todos os estudos mostraram resultados favoráveis de custo-efetividade, abaixo de US\$ 20000 por QALY ganho, ³³ com exceção de dois estudos independentes (Armstrong et al., 2007, Rein et al., 2007) que obtiveram uma RCEI de US\$ 28000 e US\$ 32000 por QALY ganho, respectivamente. Este último, ao incluir a proteção de rebanho na análise, a RCEI caiu de US\$ 32000 para US\$ 1000 por QALY ganho.

Um dos estudos (Das, 1999) avaliou que a vacina de hepatite A estava dentro do intervalo aceito como custo-efetivo, usando como limiar o valor de US\$ 42000 por ano de vida salvo 34. Jacobs (Jacobs et al., 2003) declarou que o programa de vacinação de hepatite A apresentou valor comparável aos de outros programas de imunização, varicela e pneumococcus apresentaram RCEI de US\$ 26400 e US\$ 74800 por ano de vida salvo, respectivamente. Valenzuela (Valenzuela et al., 2005) e Zhuang (Zhuang et al., 2008) usaram um Produto Interno Bruto (PIB) per capita como limiar de custo-efetividade. Rein (Rein et al., 2007) julgou o programa de imunização contra hepatite A custo-efetivo, porque era comparável a outras intervenções de saúde pública: rastreamento de diabetes em pacientes hipertensos (US\$ 34000), rastreamento de HIV na população em geral (US\$ 42000). Os outros cinco autores (Armstrong et al., 2007, Ginsber et al., 2001, Lopez et al., 2007, Ellis et al., 2007, Quezada et al., 2008) não informaram o critério de custo-efetividade utilizado na interpretação dos resultados.

A vacinação universal infantil contra hepatite A se mostrou "cost-saving" (econômica, mais barata e mais efetiva que a estratégia de não vacinação) em áreas de maior incidência da doença na Argentina (Ellis et al., 2007) e Estados Unidos (Jacobs et al., 2003, Rein et al., 2007). No estudo de Ellis (Ellis et al., 2007) a vacinação se mostrou "cost-saving" na região de Cuyo (endemicidade alta), na região Sul (endemicidade mediana) a RCEI foi de US\$ 673 por QALY ganho e na região Nordeste (endemicidade baixa), a RCEI foi de US\$ 2772 por QALY ganho. Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Jacobs (Jacobs et al., 2003), onde o programa de vacinação se mostrou "cost-saving" em regiões com taxas de incidência $\geq 200\%$ e entre 100-199% da média nacional, em regiões com taxas de incidência entre 50-99% da média nacional a RCEI foi de US\$ 13800 por QALY ganho, em regiões com taxas de incidência $< 50\%$ da média nacional a RCEI foi de US\$ 63000 por QALY ganho. No estudo de Rein (Rein et al., 2007), a vacinação se mostrou "cost-saving" nas regiões 1 e 2 (com incidência de pelos duas vezes a média do país) e na região 3 (com a incidência média do país) a RCEI foi de US\$ 133000 por QALY salvo.

Quadro 7 – Medidas sínteses apresentadas nos resultados segundo perspectiva da análise e fonte de financiamento

Fonte de Financiamento	Perspectiva	
	Sociedade	Sistema de Saúde
Independente		
Das (1999) ^(Das, 1999)	US\$ 14948 por QALY ganho	ND
Ginsberg (2001) ^(Ginsber et al., 2001)	Razão de custo benefício * - 3,07:1	Razão de custo benefício † - 2,17:1
Rein (2007) ^(Rein et al., 2007)	US\$ 284 por infecção evitada US\$ 199000 por ano de vida ganho US\$ 28000 por QALY ganho	ND ND US\$ 40000 por QALY ganho
Armstrong (2007) ^(Armstrong et al., 2007)	US\$ 32000 por QALY ganho (sem considerar proteção de rebanho) US\$ 1000 por QALY ganho (considerando proteção de rebanho)	ND
Zhuang (2008) ^(Zhuang et al., 2008)	<0 ⁺⁺ – US\$ 3633 por ano de vida ganho <0 ⁺⁺ – US\$ 277 por QALY ganho	<0 ⁺⁺ – US\$ 2680 por ano de vida ganho <0 ⁺⁺ – US\$ 204 por QALY ganho
Indústria		
Jacobs (2003) ^(Jacobs et al., 2003)	US\$ 2382 por ano de vida ganho US\$ 1516 por QALY ganho	US\$ 15265 por ano de vida ganho [‡] US\$ 9852 por QALY ganho [‡]
Valenzuela (2005) ^(Valenzuela et al., 2005)	<0 [§] por ano de vida ganho <0 [§] por QALY ganho	US\$ 475 – US\$ 911 por ano de vida ganho US\$ 290 – US\$ 520 por QALY ganho
Lopez (2007) ^(Lopez et al., 2007)	US\$ 3542 por ano de vida ganho	ND
Ellis (2007) ^(Ellis et al., 2007)	<0 – US\$ 234 por QALY ganho (1 dose de vacina) <0 ^{**} – US\$ 2772 por QALY ganho (2 doses de vacina)	ND
Quezada (2008) ^(Quezada et al., 2008)	US\$ 4984 por ano de vida ganho	ND

ND – Não determinado; QALY – Quality-Adjusted Life Year

*Cada 1 dólar investido em vacinação produz uma economia de 3,07 dólares.

†Cada 1 dólar investido em vacinação produz uma economia de 2,17 dólares.

‡Perspectiva do serviço de saúde

§ Razão incremental negativa, significa que a estratégia de vacinação é "cost-saving", mais econômica e mais efetiva

|| Razão incremental foi negativa na Argentina como um todo e foi de US\$ 234 por QALY ganho na região de Cuyo

** Razão incremental foi negativa na região de Cuyo e foi de US\$ 2772 por QALY ganho na região Nordeste

‡ Razão incremental foi negativa nas regiões de baixa, média, intermediária e alta endemicidade e foi de US\$ 3633 por ano de vida ganho na região de altíssima endemicidade

‡ Razão incremental foi negativa nas regiões de baixa, média, intermediária e alta endemicidade e foi de US\$ 277 por QALY ganho na região de altíssima endemicidade

‡ Razão incremental foi negativa nas regiões de baixa, média, intermediária e alta endemicidade e foi de US\$ 2680 por ano de vida ganho na região de altíssima endemicidade

‡ Razão incremental foi negativa nas regiões de baixa, média, intermediária e alta endemicidade e foi de US\$ 204 por QALY ganho na região de altíssima endemicidade

Por outro lado, na China (Zhuang et al., 2008), em áreas de mais baixa, baixa, intermediária e alta prevalência de anticorpos contra hepatite A, o programa de imunização se mostrou "cost-saving", enquanto nas áreas de altíssima prevalência de anticorpos contra hepatite A, a RCEI foi de US\$ 277.

Os países descrevem sua incidência / prevalência como alta, intermediária e baixa em relação à média nacional. Porém, a média nacional é diferente entre os diversos países. Enquanto os EUA têm baixa endemicidade, Argentina, Chile e China estão em transição de endemicidade alta para intermediária ou baixa (KH., 2009). A gravidade da hepatite A aumenta com a idade – icterícia é relatada em apenas 7% das crianças menores de quatro anos (Armstrong and Bell, 2002). Por outro lado, mais de 70% das crianças maiores e adultos são sintomáticos, com icterícia clínica em 40 a 70% dos casos (Armstrong and Bell, 2002, Koslap-Petraco et al., 2008). Nos países de alta endemicidade, ocorre infecção precoce na infância, e a grande maioria dos casos é assintomática. A transição de alta para baixa endemicidade pode resultar em aumento dos casos sintomáticos e, conseqüentemente, maior consumo de serviços de saúde, o que explicaria a maior razão de custo-efetividade em áreas de altíssima endemicidade.

As análises de sensibilidade (Quadro 7) mostraram que os parâmetros que mais impactaram os resultados das avaliações econômicas foram custo da dose e administração da vacina, seguidos da incidência e custos médicos da doença. Quatro (Lopez et al., 2007, Ellis et al., 2007, Quezada et al., 2008, Zhuang et al., 2008) dos 10 estudos apresentaram resultados robustos, favoráveis à vacinação, que não se alteraram com as variações dos parâmetros nas análises de sensibilidade.

5.3. DISCUSSÃO

Foi observada uma variabilidade entre os estudos revisados no que se refere às características metodológicas e estimativas de variáveis-chaves. No entanto, alguns pontos emergiram de forma clara e são de interesse no desenvolvimento de um novo modelo de decisão para a vacinação infantil contra hepatite A no Brasil.

As características metodológicas foram responsáveis por algumas diferenças nos resultados dos estudos. Particularmente, a perspectiva e tipo de modelo utilizado.

O tipo de perspectiva adotada é uma escolha metodológica. Muitos "experts" recomendam a perspectiva da sociedade porque é a mais abrangente (Pignone et al., 2005). Nessa revisão, quando três estudos (Jacobs et al., 2003), (Rein et al., 2007), (Valenzuela et al., 2005) adotaram a perspectiva da sociedade os resultados apresentados foram muito diferentes dos obtidos com a perspectiva do sistema de saúde. (Quadro 3) Apesar de todos os estudos terem realizado a perspectiva da sociedade (considerando custos diretos e custos indiretos), no caso brasileiro, é

recomendável também a realização do estudo na perspectiva do sistema de saúde, porque ela fornece resultados que consideram somente os valores reembolsados pelo Sistema Único de Saúde e pode auxiliar a tomada de decisão do gestor público.

Com relação ao tipo de modelo, embora a maior parte dos estudos (7 em 10) tenha utilizado modelo estático do tipo Markov (Armstrong et al., 2007, Das, 1999, Jacobs et al., 2003, Valenzuela et al., 2005, Rein et al., 2007, Ellis et al., 2007, Zhuang et al., 2008), a revisão sugere o desenvolvimento de um modelo dinâmico de transmissão como a melhor opção para avaliar o programa de imunização infantil universal nacional. Essa escolha metodológica exigirá uma maior quantidade de dados locais, como por exemplo, os dados de soroprevalência de hepatite A no Brasil. Os dados do Inquérito Nacional de Hepatites recentemente realizado permitem a alimentação de um modelo dinâmico para hepatite A.

O modelo dinâmico nacional deverá levar em consideração tanto os aspectos positivos da proteção de rebanho, aumento dos casos de doença evitados, quanto os aspectos negativos, aumento da faixa etária de infecção com aumento da frequência de casos sintomáticos e utilização de serviços de saúde, para que não haja superestimação dos efeitos benéficos do programa de vacinação com resultados mais favoráveis de custo-efetividade.

As estimativas de variáveis-chaves também foram responsáveis por diferenças nos resultados dos estudos revisados.

A incidência foi um dos fatores que mais impactou o custo-efetividade dos programas de vacinação universais contra hepatite A. Razões de custo-efetividade em áreas de baixa incidência da infecção são altamente influenciadas pelo custo da vacina e a inclusão de custos sociais. Custo-efetividade em áreas de alta incidência se mostraram mais robustas a mudanças no custo da vacina ou outros custos (Anonychuk et al., 2008). Estimativas epidemiológicas são consideradas dados de baixa transferibilidade em avaliações econômicas. As medidas de eventos clínicos podem ser enganosas se houver diferenças nas estimativas epidemiológicas de base. Os “guidelines” recomendam o uso de dados específicos do país (Barbieri et al., 2010). Na ausência de dados locais, é recomendável usar dados de países com endemicidade semelhante. Apesar da existência de estudos realizados no Chile (Valenzuela et al., 2005, Quezada et al., 2008) e Argentina (Lopez et al., 2007, Ellis et al., 2007) com perfis epidemiológicos semelhantes, os resultados não são transferíveis em virtude das diferenças na organização da assistência e cobertura dos respectivos sistemas de saúde.

No caso brasileiro, preferencialmente deveriam ser realizadas análises regionais conforme diferentes padrões de endemicidade, além de uma análise nacional. Para a realização de uma análise nacional, a questão mais importante seria a disponibilidade

de informações confiáveis sobre a incidência da infecção, números de casos sintomáticos e mortes por hepatite A. O dado de probabilidade de infecção sintomática pode ser transferível de outros estudos, nesse caso específico, não há porque a história natural da doença ser diferente entre os países. Estudos conduzidos na Argentina (Lopez et al., 2007, Ellis et al., 2007), Chile (Valenzuela et al., 2005, Quezada et al., 2008) e China (Zhuang et al., 2008) utilizaram a proporção de sintomáticos entre os infectados fornecida pelo estudo de Armstrong (Armstrong and Bell, 2002), conduzido nos EUA. O estudo nacional pode repetir essa abordagem. Com relação ao dado de letalidade, apesar de alguns estudos revisados terem utilizado dados internacionais, o estudo brasileiro deveria usar dado nacional. Os “guidelines” sugerem que somente nos casos em que não há informação sobre a letalidade do país, essa estimativa poderá ser transferida de locais semelhantes, mas validada com a opinião de “experts”.

Além disso, são necessários dados detalhados sobre o acesso a serviços de saúde, os padrões de assistência e uso de recursos nos casos ambulatoriais, hospitalares e transplantados, bem como do seguimento pós-transplante. Os estudos revisados não fornecem o detalhamento da metodologia utilizada para identificação e mensuração dos recursos utilizados nos tratamentos dos casos citados anteriormente. Os dados de uso de recursos são considerados de média transferibilidade. Os “guidelines” de farmacoeconomia recomendam a obtenção do uso de recursos do local onde está sendo realizada a avaliação. Diferenças nas práticas clínicas, sistemas de pagamento e incentivos são geralmente mencionados como as principais razões da variabilidade no uso de recursos entre os locais. Quando não há dados locais e for necessário fazer a transferência, recomenda-se que um painel de “experts” revise os dados e avalie se os padrões de tratamento são semelhantes para fornecer estimativas mais relevantes para o contexto local (Barbieri et al., 2010). Para o caso brasileiro, faz-se necessário a obtenção do padrão de assistência praticado nos serviços de saúde locais, para determinar os recursos (consultas médicas, hospitalizações, exames, medicamentos, etc) e a quantidade empregada nos casos ambulatoriais, hospitalares, transplantados, e de seguimento pós-transplante.

A maioria (8 de 10) os estudos utilizou dados locais para a construção das estimativas de custos diretos médicos. As estimativas de custo são consideradas dados de baixa transferibilidade. Os “guidelines” são muito restritivos e não aceitam a transferibilidade desses dados em nenhuma circunstância. As estimativas de unidades de custo devem ser específicas para o contexto avaliado devido às diferenças de preços absolutos e relativos entre os países (Barbieri et al., 2010). Sendo assim, no caso brasileiro, os custos diretos médicos relacionados ao tratamento da hepatite A em casos ambulatoriais, hospitalares, com insuficiência hepática seguida ou não de transplante e acompanhamento dos transplantados, bem como os custos da vacina, devem obrigatoriamente utilizar dados locais.

A inclusão de custos indiretos relacionados à perda de produtividade foi importante na determinação da atratividade do programa de imunização. (Quadro 6) A valoração do tempo de trabalho perdido depende do valor do salário e do nível de desemprego em cada país. Quatro estudos (Das, 1999), (Jacobs et al., 2003), (Rein et al., 2007), (Valenzuela et al., 2005) utilizaram somente dados locais para a construção da estimativa dos custos indiretos, indicando uma maior dificuldade de obtenção de dados locais para essa estimativa. No estudo nacional, esforços adicionais devem ser feitos para documentar acuradamente o real número de dias de trabalho perdidos relacionados à doença localmente, pois os custos indiretos com a doença podem exercer um importante impacto nos resultados da análise.

Os dados de efeito de tratamento são considerados dados altamente transferíveis (Barbieri et al., 2010). A eficácia da vacina, obtida de ensaios clínicos controlados randomizados realizados em outros países pode ser utilizada no estudo local. O esquema vacinal deverá ser adequado ao calendário nacional de imunização da criança em vigor, com duas doses administradas no segundo ano de vida. Considerando a limitação de recursos, vacinação com dose única poderá ser explorada, a exemplo da experiência argentina. A cobertura vacinal deverá ser estimada com base na cobertura de outras vacinas já incorporadas ao PNI e que são administradas no mesmo período (sarampo-caxumba-rubéola, administrada aos 12 meses, ou o reforço de DTP administrado aos 15 meses).

5.4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Avaliações econômicas em saúde utilizam dados epidemiológicos, de acesso e uso de serviços de saúde, padrões de tratamento e custos associados à doença que são muito variáveis entre diferentes países, tornando muito difícil a generalização e ou transferibilidade dos resultados para diferentes contextos. A revisão sistemática dos estudos de avaliação econômica da vacina contra hepatite A demonstrou que não é possível a generalização dos resultados para o contexto brasileiro e confirmou a necessidade de desenvolvimento de estudo local para estimar a relação custo-efetividade da nova vacina a ser incorporada. O resumo e discussão das características metodológicas e estimativas de variáveis-chaves forneceram elementos para o desenvolvimento de um novo modelo de decisão para o Brasil.

6. MODELO DE AVALIAÇÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA HEPATITE A NO BRASIL

Para a estimativa de número de casos de infecção pelo vírus da hepatite A no Brasil, foi utilizado modelo dinâmico, baseado em dados de soroprevalência da hepatite A obtidos no Inquérito Nacional das Hepatites. A metodologia do Inquérito da hepatite A no Brasil foi detalhado em publicação anterior (Ximenes et al., 2010) e apresentaremos o recorte utilizado para o presente projeto de avaliação econômica. Trata-se de uma pesquisa domiciliar de base populacional, através da qual a soroprevalência do marcador sorológico anti-HAV foi estimada para indivíduos entre 5 a 19 anos, residentes em domicílios particulares em todas as 26 capitais brasileiras e no Distrito Federal.

O Inquérito foi desenvolvido no período de 2005 a 2009, sob a coordenação geral da Universidade de Pernambuco, e com apoio do Ministério da Saúde e da Organização Pan-Americana de Saúde.

A amostra do estudo foi selecionada por meio de processo de amostragem estratificada por conglomerados em multiestágios com base nos dados do censo do IBGE para o ano de 2000. A amostra estimada para o Brasil como um todo foi de 7.846 indivíduos na faixa etária de 5 a 19 anos, sendo 6.468 (82%) indivíduos selecionados e investigados. Esta amostra foi considerada representativa do conjunto das capitais de cada Macrorregião e Distrito Federal, nas faixas etárias consideradas (Ximenes et al., 2010). A estimativa de prevalência na faixa etária de 20 a 69 anos não foi objeto de investigação do Inquérito.

De acordo com os resultados de soroprevalência da infecção pelo HAV do Inquérito nacional, as macrorregiões Norte, Nordeste, Centro-oeste e Distrito Federal podem ser consideradas como de média endemicidade e Sul e Sudeste de baixa endemicidade. Essas informações evidenciaram mudança no perfil epidemiológico do Brasil como um todo, que passou de alta para média endemicidade (39,5%).

Em análise preliminar dos dados do Inquérito para a modelagem matemática, foi observada similaridade nas curvas das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste e Distrito Federal, bem como das regiões Sul e Sudeste (Figura 4).

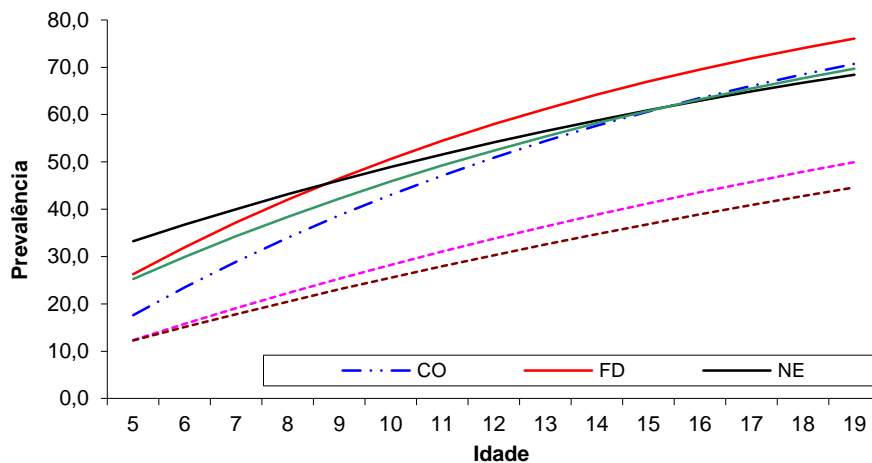


Figura 4. Soroprevalência para anticorpos anti-HAV, conforme idade e região de residência. Brasil. [Fonte: Inquérito Nacional das Hepatites Virais]

Com base nesses dados, foi feita a opção por realizar a avaliação econômica da vacina contra hepatite A conforme o padrão de endemicidade regional, agregando as macrorregiões Sul e Sudeste, e Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Distrito Federal.

O Inquérito Nacional avaliou a soroprevalência de anticorpos anti-VAH apenas para a população de 5 a 19 anos. Na análise preliminar para a modelagem matemática, foi identificado que as curvas de incidência da infecção pelo HAV não se estabilizaram até os 19 anos, sendo necessário obter dados de soroprevalência para a faixa etária de 20 a 69 anos, que permitissem a modelagem matemática.

Foi então realizado estudo de soroprevalência de anticorpos anti-VAH em pessoas de 20 a 69 anos, sendo utilizados soros obtidos no Inquérito Nacional das Hepatites. Foi possível ampliar a faixa etária dos investigados, pela disponibilidade de soroteca da faixa etária de 20 a 69 anos (para as quais foi estudada a soroprevalência das hepatites B e C) e de consentimento informado assinado dos participantes para testagem sorológica das hepatites virais A, B e C (Ximenes et al., 2010). Optou-se por agregar as macrorregiões levando-se em consideração o nível de endemicidade. Assim, foram selecionadas 360 amostras de indivíduos das faixas 20 a 69 anos de duas capitais das macrorregiões de baixa endemicidade, Sul e Sudeste (Curitiba, n=161; São Paulo, n=199); e 234 amostras de habitantes de uma capital de média endemicidade, cidade de Manaus. Essa seleção foi estabelecida levando-se em conta a representatividade das localidades e as facilidades operacionais. Esta etapa da proposta recebeu o apoio do Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde - IATS/CNPq e os testes laboratoriais foram realizados pelo Laboratório Adolfo Lutz, São Paulo.

Assim, para a modelagem matemática foram utilizados, para o agrupamento de regiões de baixa endemicidade (Sul-SE), os dados de 4.326 indivíduos na faixa etária de 5-19 anos e 360 amostra na faixa etária de 20 a 69 anos. Para o agrupamento de regiões de média endemicidade (Norte-NE-CO e DF), foram utilizados os dados de 343 indivíduos da faixa etária de 5-19 anos da região Norte e de 234 indivíduos da faixa etária de 20-69 anos da cidade de Manaus.

Os resultados desse estudo são apresentados na Tabela 6. Esses dados foram utilizados na modelagem matemática.

Tabela 6 . Soroprevalência de anticorpos anti-VHA IgG (%), conforme faixa etária e região de residência [Inquérito Nacional das Hepatites Virais, 2004-2009]

Idade (anos)	Sul-SE	Norte	Brasil
5 - 9	19,8	32,8	27,4 (23,9-30,9)
10 - 14	30,3	52,9	48,5 (45,2-51,7)
15 - 19	43,7	63,2	
20 - 24	63,4		
25 - 29	86,0	86,8	
30 - 39	84,7	96,8	
40 - 49	89,9	95,7	
50 - 59		93,9	
60-69	99,2	94,4	

6.1. PRESSUPOSTOS DOS MODELOS DINÂMICOS DE INFECÇÃO PELO VHA

Com base nos dados de soroprevalência de anticorpos antiVHA, foi calculada a força de infecção resultante de contato pessoa-a-pessoa. Pressupostos dos modelos:

- O contato entre indivíduos foi assumido como homogêneo na região, ou seja, o modelo não considera heterogeneidade na transmissão da hepatite A dentro das duas macrorregiões analisadas (Sul-SUDESTE e Norte-NORDESTE-Centro-Oeste).
- Surtos de hepatite A por transmissão por água e alimentos contaminados não foram considerados na modelagem.
- A proporção de soropositividade para os recém-nascidos foi assumida como 0%, com aumento linear entre 0 e 5 anos.
- Foi assumida força de infecção idade-específica constante ao longo do tempo. Possível redução da soroprevalência dos anticorpos anti-VHA ao longo do tempo, independente da vacinação, decorrente de melhora das condições sanitárias, não foi considerada.
- Foi assumido período de transmissibilidade da hepatite A de 45 dias (Tjon et al., 2006).
- Para a estratégia de vacinação universal contra hepatite A, foram feitas quatro simulações, sendo assumido que a vacinação seria feita no segundo ano de vida, resultando em cobertura vacinal efetiva (cobertura vacinal X eficácia da vacina) de 90% (95% x 95%); 85% (94% x 90%), 80% (90% X 89%) e 75% (90% X 84%).
- Foi assumido que a proteção conferida pela vacina seria constante ao longo do tempo de análise, ou seja, não haveria perda da imunidade ao longo do tempo após a vacinação (Bovier et al., 2010).
- Foi assumido que não haveria “catch-up” (vacinação de crianças mais velhas e adolescentes suscetíveis).
- Foi assumido que a estratégia atual (vacinação de indivíduos de maior risco de doença) não tem impacto na epidemiologia da doença, considerando o pequeno número de vacinados a cada ano (de acordo com os dados administrativos, <1% das crianças brasileiras de 1 a 4 anos foram vacinadas contra hepatite A (Tabela 4, pag.14-15 desse documento).
- Horizonte Temporal: 30 anos
- Expectativa de vida: de 74 anos, para a região Sul+Sudeste, e de 72 anos, para a região Norte+Nordeste+ Centro-Oeste de [IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade 2007. 01.Dezembro.2008. Disponível on line: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_impressao.php?id_noticia=1275. Acessado em 17.04.2011].

6.2. MODELAGEM MATEMÁTICA DOS DADOS DE SOROPREVALÊNCIA DE HEPATITE A DAS REGIÕES SUL-SUDESTE E NORTE-NORDESTE-CENTRO-OESTE DO BRASIL

6.2.1. MÉTODOS

6.2.1.1. MODELO SIRV

Sejam $s(a,t)$, $i(a,t)$, $r(a,t)$ and $v(a,t)$ as proporções de indivíduos Suscetíveis, Infectados/Infectantes, Recuperados/Imunes após a infecção natural, e Vacinados com idade a no tempo t (modelo SIRV figura 5).

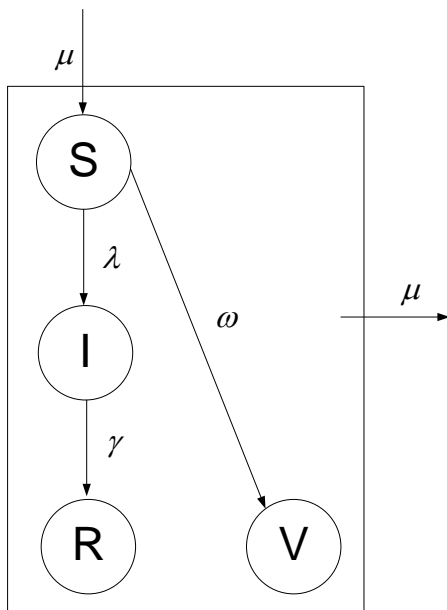


Figura 5 – Modelo SIRV

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

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

onde γ é a taxa de recuperação após a infecção pelo vírus da hepatite A (inverso do tempo de transição entre o estado Infectado/Infectante para o estado Recuperado/Imune), ω é a taxa de vacinação e λ é a força de infecção, definida como a taxa *per capita* de aquisição da doença, expressa pela seguinte equação

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

onde $\beta(a,a')$ é a função da taxa de contato, definida como o número de contatos potencialmente infectantes que uma pessoa com idade entre a e $a+da$ faz com todas as pessoas com idade entre a' e $a'+da'$ por unidade de tempo. Portanto, $\beta(a,a')$ descreve o padrão de contato entre os indivíduos de uma população.

As condições de contorno para o sistema acima são tais que, na idade $a = 0$, para $t \geq 0$, temos $s(0,t) = 1$ e $i(0,t) = 0$. No tempo $t = 0$, para $a \geq 0$, temos que $s(a,0)$ e $i(a,0)$ são funções da idade. Nos cálculos, o limite superior da idade foi tomado como $L = 80$ anos.

Assumimos uma taxa de vacinação constante, $\omega(a,t) = \omega$, relacionada a uma dada proporção p de cobertura vacinal efetiva (definida pelo produto da eficácia x cobertura vacinal) da população por programa de imunização de rotina, administrado entre as idades a_0 e a_1 , estimada por (Amaku et al., 2003) como

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

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

6.2.1.2. ESTIMATIVA DOS PARÂMETROS

Os dados de soroprevalência para hepatite A foram obtidos de um grande estudo realizado entre setembro de 2004 e junho de 2005 nas capitais dos Estados do Brasil, divididas nesta modelagem em 2 grupos de regiões: 1ª) Norte, Nordeste e Centro-Oeste; 2ª) Sul e Sudeste (de Alencar Ximenes et al., 2008). Seja $S^+(a)da$ a proporção de indivíduos soropositivos para a hepatite A – cuja sorologia foi positiva, indicando infecção progressa – com idade entre a e $a+da$. Uma estimativa da função $S^+(a)$ resultou do ajuste dos dados sorológicos de

$$S^+(a) = 1 - \exp\left\{\frac{k_1}{k_2^2}[(k_2 a + 1)e^{-k_2 a} - 1]\right\} \quad (4)$$

onde k_1 e k_2 são os parâmetros de ajuste, estimados pela técnica de máxima verossimilhança para ambas regiões (de Almeida et al., 2002).

A força de infecção na ausência de vacinação, $\lambda_0(a)$, foi estimada dos dados de soroprevalência pela abordagem catalítica (Griffiths, 1974), de acordo com

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

Das equações (4) e (5) obtemos

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

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

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

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

Os valores dos parâmetros da função de contato $\beta(a, a')$ foram estimados de tal modo que a força de infecção resultante $\lambda(a)$, na ausência de vacinação, coincida com $\lambda_0(a)$ dado pela equação (6). Uma descrição mais detalhada da solução numérica pode ser encontrada em outra publicação (Amaku et al., 2003).

A taxa de mortalidade μ é obtida como o inverso da expectativa de vida ao nascer, tendo sido utilizado o valor $\mu = 0.0135 \text{ ano}^{-1}$ (74 anos para a região Sul-Sudeste e 72 anos para a região Norte-Nordeste-Centro-Oeste). [IBGE. Tábuas Completas de Mortalidade 2007. 01.Dezembro.2008. Disponível on line: http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_impresao.php?id_noticia=1275. Acessado em 17.04.2011].

A taxa de recuperação γ utilizada foi de $8,1 \text{ ano}^{-1}$ que corresponde ao inverso do período infeccioso de 45 dias.

6.2.1.3. ESTIMATIVA DO NÚMERO DE NOVAS INFECÇÕES

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

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

O método utilizado para deduzir a equação (8) e para a solução do $i(a,t)$ foi publicada anteriormente (Amaku et al., 2003).

As proporções de novas infecções, $\Psi(a, t)$, foi então estimada por (Amaku, 2010)

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

onde Δt é um intervalo de tempo. Para nosso propósito, assumimos $\Delta t = \Delta a = 1$ ano. Na equação (9), assumimos que o incremento na proporção de indivíduos recuperados, $r(a,t)$, no intervalo de tempo Δt está diretamente relacionado à proporção de novas infecções.

No estado estacionário anterior à introdução da vacina, a proporção de indivíduos recuperados/imunes, $r(a)$, está muito próxima da soroprevalência na idade a , $S^+(a)$. Portanto, para estimar a proporção de novas infecções antes da vacinação num dado intervalo de idade, entre as idades a_i e a_f , $\Psi(a_i \mapsto a_f)$, aplicamos a seguinte equação (Amaku, 2010)

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

Para obter o número de novas infecções para cada faixa etária de interesse, multiplicou-se a proporção de novas infecções da equação (9), $\Psi(a, t)$, pelo número de habitantes da faixa etária considerada. [População residente Brasil. População residente por região e faixa etária. 2008. Fonte: DATASUS. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?ibge/cnv/popuf.def>. Acessado em 31.08.2010]

6.2.2. RESULTADOS DA MODELAGEM

6.2.2.1. AJUSTE DOS DADOS DE SOROPREVALÊNCIA

A partir da equação 4, realizou-se o ajuste dos dados de soroprevalência para a região Sul-Sudeste e Norte-Nordeste-Centro-Oeste (NNECO) obtendo-se as curvas mostradas na Figura 6.

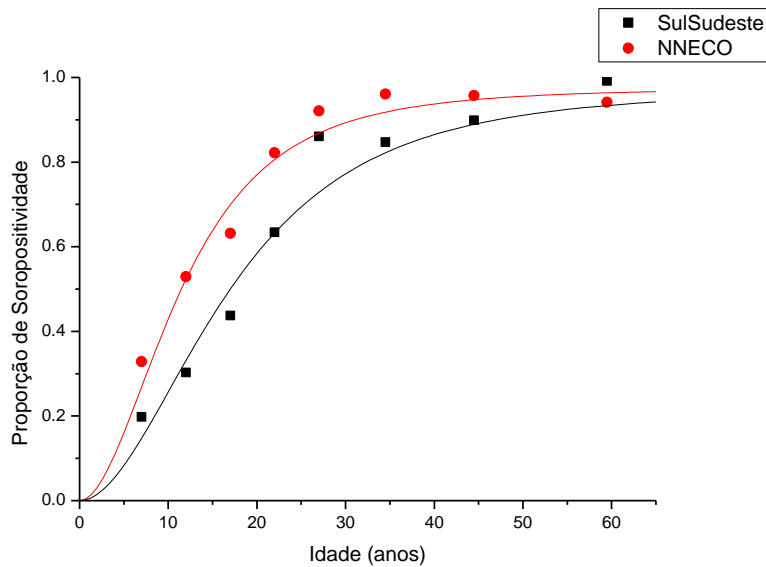


Figura 6 – Soroprevalência por faixa etária obtida dos dados sorológicos da região Sul-Sudeste (quadrados pretos) e da região Norte-Nordeste-Centro-Oeste (pontos vermelhos); as linhas contínuas correspondem às curvas ajustadas de cada região para a equação 4.

Pode-se observar que na região Norte-Nordeste-Centro-Oeste há um aumento mais precoce da soroprevalência da hepatite A com a idade, quando comparado com a região Sul-Sudeste, atingindo antes também a estabilidade em patamares mais elevados.

Os parâmetros de ajuste dos dados de soroprevalência para a região Norte-Nordeste-Centro-Oeste são $k_1=0,001762$ e $k_2=0,0699$. Para região Sul-Sudeste os parâmetros de ajuste são $k_1=0,00815$ e $k_2=0,0485$.

6.2.2.2. FORÇA DE INFECÇÃO IDADE DEPENDENTE

Aplicando-se os parâmetros obtidos com o ajuste dos dados de soroprevalência para as duas regiões obtém-se a força de infecção a partir da equação 6 de cada região, conforme ilustrado na Figura 7.

Observa-se que a força de infecção da região Norte-Nordeste-Centro-Oeste tem maior intensidade e com pico mais precoce que a da região Sul-Sudeste.

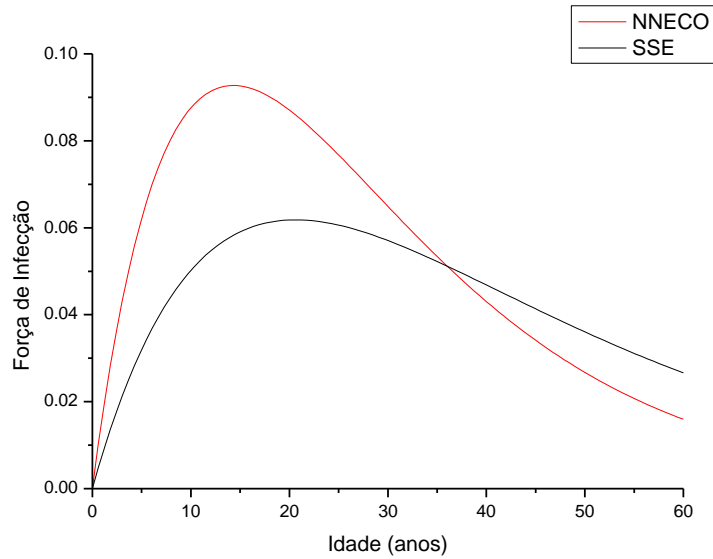


Figura 7 – Força de infecção inicial, $\lambda_0(a)$, para a região Sul-Sudeste (curva preta) e região Norte-Nordeste-Centro-Oeste (curva vermelha).

6.2.2.3. TAXA DE CONTATOS IDADE DEPENDENTE

Uma vez conhecida a força de infecção de base para cada região de interesse deste estudo, torna-se possível estimar a taxa de contatos idade dependente, $\beta(a, a')$, pela equação 7, ajustando os parâmetros desta equação de modo a recuperar a força de infecção inicial, $\lambda_0(a)$.

A Figura 8 ilustra as funções de contato $\beta(a, a')$ obtidas para a região Norte-Nordeste-Centro-Oeste e para a região Sul-Sudeste.

Nota-se que a intensidade de contatos que resultam na transmissão da hepatite A é mais intensa na região Norte-Nordeste-Centro-Oeste do que na região Sul-Sudeste, de acordo com a força de infecção derivada dos dados sorológicos de cada região.

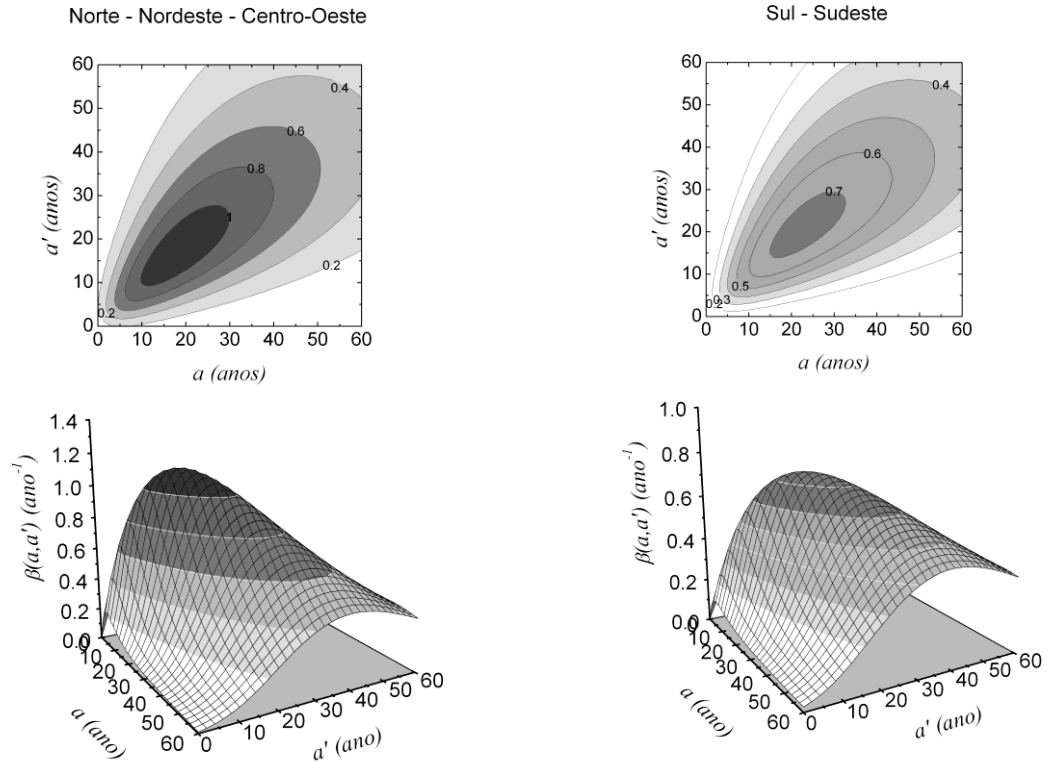


Figura 8 – Contour plot e representação tridimensional da taxa de contatos idade dependente, $\beta(a, a')$, estimada para cada região a partir da força de infecção inicial, $\lambda_0(a)$.

6.2.2.4. SIMULAÇÃO DE DIFERENTES CENÁRIOS DE VACINAÇÃO

Uma vez estimada a função de contatos $\beta(a, a')$ torna-se possível realizar a simulação de diferentes estratégias de vacinação contra a hepatite A para cada região de interesse de modo a avaliar o impacto sobre a força de infecção, possibilitando a estimativa da proporção de novas infecções por faixa etária, $\Psi(a_i \mapsto a_f)$, e consequentemente o número de novas infecções por ano e por faixa etária.

Assim sendo, aplicando-se a taxa de vacinação, ω (equação 3), calculada para coberturas vacinais efetivas (eficácia x cobertura vacinal), p , de 90% (95% x 95%) e 75% (90% X 84%) para esquema de imunização de rotina de crianças entre 12 e 24 meses de idade, analisados por 30 anos depois de introduzida a vacina em cada região, obtém-se as curvas de força de infecção apresentadas na Figura 9.

Verifica-se uma redução da força de infecção em ambas regiões quando comparadas as simulações de dois níveis de cobertura vacinal efetiva com a força de infecção sem imunização ($p = 0\%$).

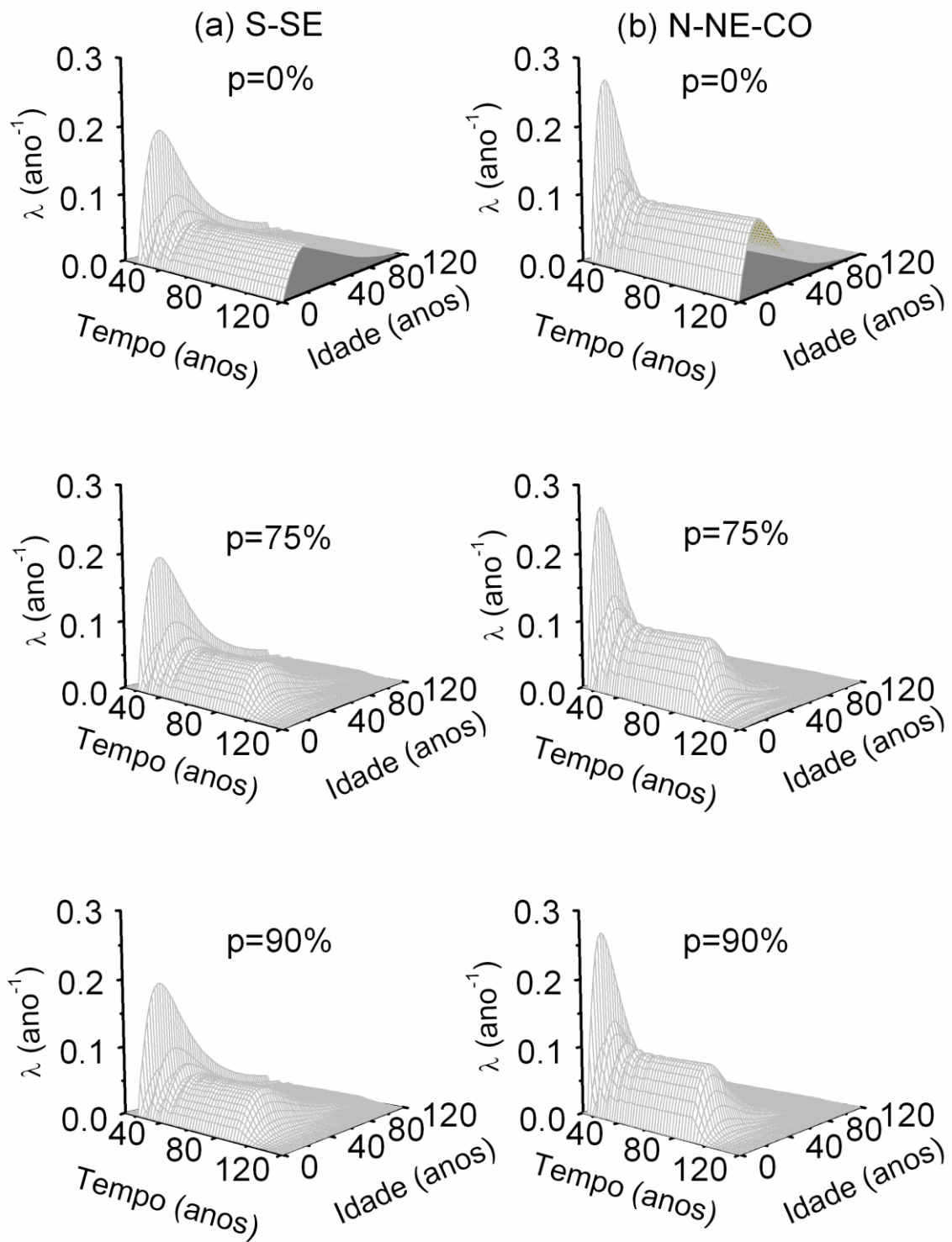


Figura 9 – Força de infecção para diferentes cenários de vacinação nas regiões Sul-Sudeste (S-SE) e Norte-Nordeste-Centro-Oeste (N-NE-CO).

Finalmente, pode-se estimar o número total de novas infecções de hepatite A por ano após o início da vacinação para coberturas vacinais efetivas entre 75% e 90% para as duas regiões em estudo. Os resultados são apresentados na Figura 10 (região Sul-Sudeste) e Figura 11 (região Norte-Nordeste-Centro-Oeste). Pode-se observar que o impacto estimado da introdução da vacina nas duas regiões é diferente, sendo que o controle do número de novas infecções com a introdução da vacinação de rotina das crianças é obtido mais rapidamente na região Norte-Nordeste-Centro-Oeste.

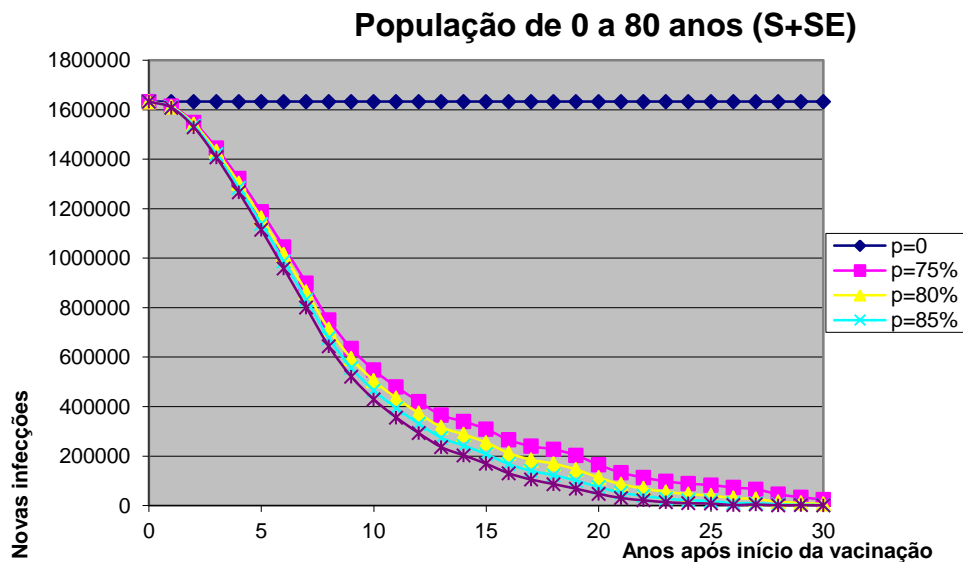


Figura 10 – Número de novas infecções por Hepatite A na região Sul-Sudeste (S-SE) após a introdução da vacina na rotina para crianças entre 12 e 24 meses de idade, de acordo com a cobertura vacinal efetiva (eficácia da vacina x cobertura vacinal): 90% (95% x 95%); 85% (94% x 90%), 80% (90% X 89%) e 75% (90% X 84%)

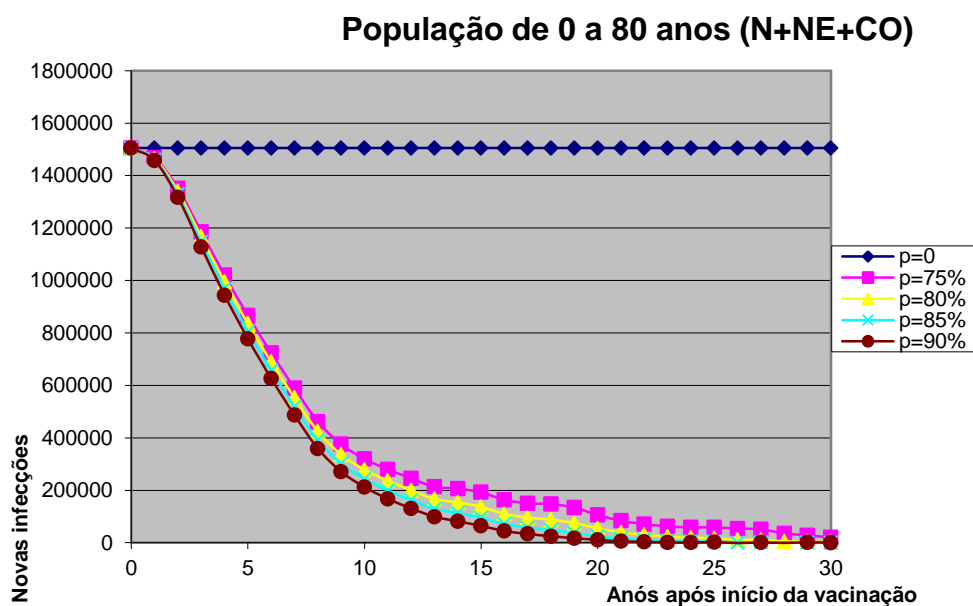


Figura 11 – Número de novas infecções anual por Hepatite A na região Norte-Nordeste-Centro-Oeste (N-NE-CO) após a introdução da vacina na rotina para crianças entre 12 e 24 meses de idade, de acordo com a cobertura vacinal efetiva (eficácia da vacina x cobertura vacinal): 90% (95% x 95%); 85% (94% x 90%), 80% (90% X 89%) e 75% (90% X 84%).

O Anexo 1 apresenta as Tabelas com os números de casos de infecção por hepatite A, obtidos do modelo dinâmico, segundo região (Norte + Nordeste + Centro Oeste e Sul + Sudeste) e cobertura vacinal efetiva (cobertura vacinal X eficácia da vacina). Para a análise do modelo nacional, foram consideradas as somas dos números de infecções das duas regiões (por faixa etária e ano de ocorrência).

6.3. MODELO DE ANÁLISE DE DECISÃO

Os modelos dinâmicos forneceram o número total de casos de infecção por vírus da hepatite A por faixa etária e região de residência (Norte-NE-CO e Sul-SE), com base nas estimativas populacionais do IBGE, para 2008 [DATASUS/Informações de Saúde/Indicadores de Saúde/IDB 2009. Disponível on line: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0201&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/idb2009/matriz.htm>. Acessado em 31.08.2010].

Deve-se observar que quando as coberturas vacinais efetivas atingem valores acima de 85%, a partir do 24º ano depois da introdução da vacina ocorrem flutuações do número de novas infecções em torno de zero, portanto com a possibilidade de números negativos, efeito este decorrente do sistema de equações matemáticas adotado no modelo dinâmico. Essas flutuações dos resultados não têm interpretação epidemiológica plausível, devendo-se desconsiderar esta faixa de tempo da análise de custo efetividade de modo a manter a validade da estimativa de incidência pelo modelo matemático dinâmico. Assim sendo, o horizonte temporal do estudo de custo-efetividade é de 24 anos.

Para a avaliação de custo-efetividade de um programa de vacinação universal contra hepatite A para o país como um todo, as estimativas de número de casos de infecção por hepatite A por faixa etária foram obtidas pela soma dos números de casos de infecções obtidos dos dois modelos dinâmicos (região Norte-NE-Centro-Oeste e região Sul-SE).

Para a avaliação de custo-efetividade da vacina contra hepatite A, foi assumido que todos os casos ictericos seriam atendidos em serviços de saúde. Casos anictéricos, mesmo que sintomáticos, não foram considerados nas estimativas de utilização dos serviços de saúde.

Os casos ictericos leves seriam atendidos em serviços ambulatoriais e evoluiriam para recuperação. Os casos moderados e graves, incluindo os casos de

hepatite com insuficiência hepática seriam hospitalizados, podendo evoluir para recuperação, morte ou transplante hepático. Os casos de transplante hepático, por sua vez, poderiam evoluir para recuperação ou morte. Os casos transplantados teriam acompanhamento ambulatorial por toda a vida. Retransplante não foi considerado. O fluxo dos eventos é apresentado na Figura 12.

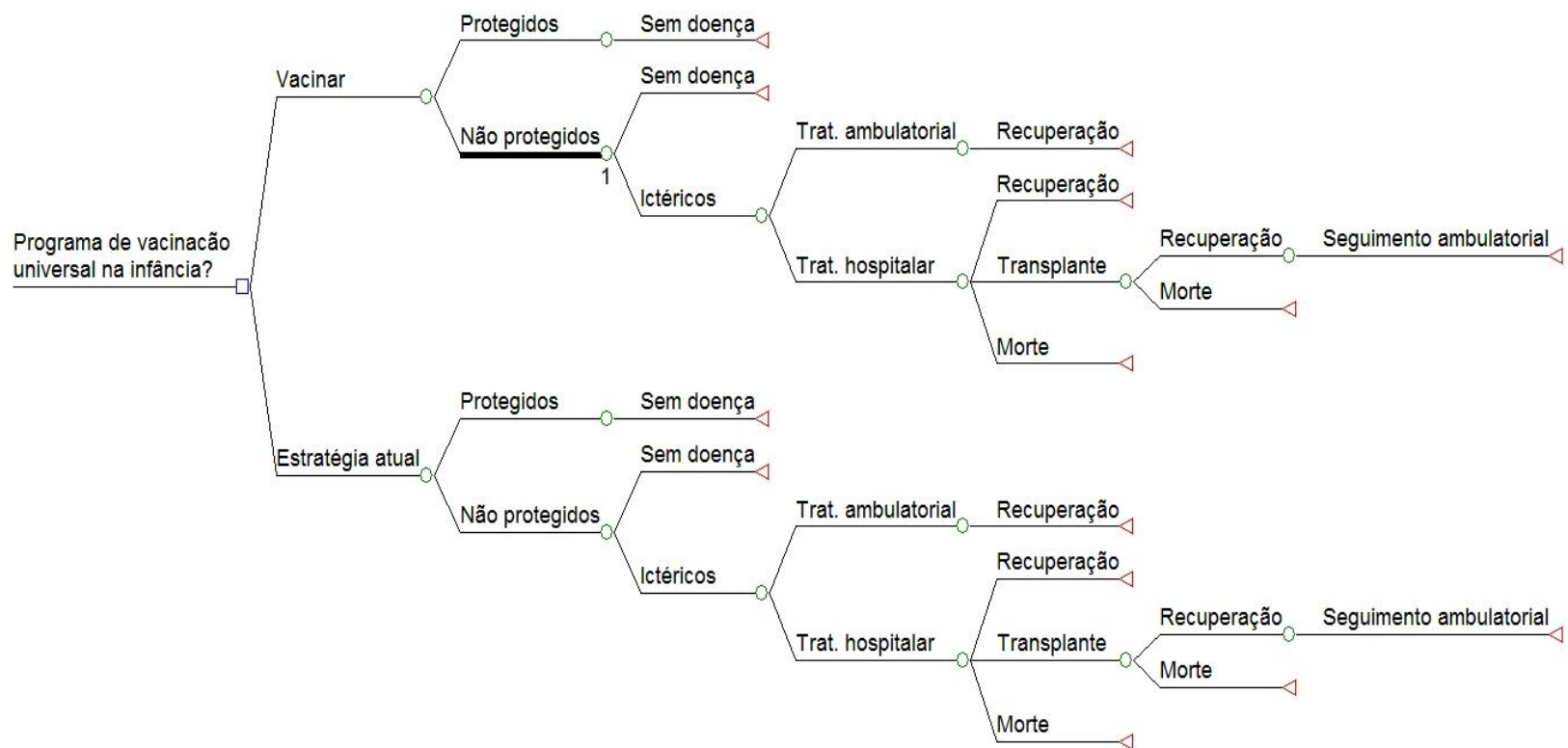


Figura 12. Modelo de Análise de Decisão para avaliação de custo-efetividade da introdução da vacinação universal contra hepatite A na infância no Brasil

7. ESTIMATIVAS EPIDEMIOLÓGICAS E DE UTILIZAÇÃO DOS SERVIÇOS DE SAÚDE POR HEPATITE A

7.1. ESTIMATIVAS DE PROPORÇÃO DE CASOS ICTÉRICOS E ANICTÉRICOS

Grande parte dos casos de hepatite A, principalmente em crianças pequenas, são assintomáticos ou apresentam sintomatologia leve e inespecífica. Para a estimativa do número de casos icterícios, foi utilizado estudo prévio que calculou a probabilidade de desenvolvimento de icterícia durante hepatite A aguda conforme faixa etária, utilizando dados de diferentes estudos primários (Armstrong and Bell, 2002). Por tratar-se de característica da evolução natural da doença, e em não havendo evidências de que a evolução da hepatite A seja diferente em diferentes populações, essa informação foi considerada como passível de transferência para nosso meio. As probabilidades de desenvolvimento de icterícia durante infecção aguda por hepatite A, conforme faixa etária, são apresentadas na Tabela 7

Tabela 7. Probabilidade de desenvolvimento de icterícia durante hepatite A aguda conforme faixa etária

Idade (anos)	% icterícia	IC95%
<5	7,2	4,7 – 10,9
5-9	37,1	30,7 – 43,8
10-17	70,7	58,8 – 79,4
≥18	85,2	79,9 – 89,2

Fonte: Armstrong et al. Pediatrics, 2002

7.2. HOSPITALIZAÇÕES

7.2.1. SISTEMA DE INFORMAÇÕES HOSPITALARES DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE (SIH/SUS), 2007-2009

O número de hospitalizações por hepatites agudas e não especificadas, conforme faixa etária e região de residência, para os anos de 2007 a 2009, foram retirados do Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). A busca foi feita por diagnóstico (CID10: B15, B16, B17, B19).

No período de 2006 a 2009, houve redução no número total de hospitalizações por hepatite aguda A registradas no Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS), em todo o país, como pode ser observado na Tabela 8.

Tabela 8. Número de hospitalizações (AIH pagas*) por hepatites agudas registrados no SIH/SUS, Brasil, 2006 - 2009

	Hepatite aguda com coma hepático (B15.0)	Hepatite aguda sem coma hepático (B15.9)	Total hepatites agudas A	Hepatite aguda B (B16)	Outras hepatites virais agudas (C, D, E, outras) (B17)	Hepatites virais não especificadas (B19)	Total de hepatites (excluídas hepatites crônicas – B18)	Total de AIH pagas / Total de internações
2006	768	3263	4031	1991	2538	4716	13076	11.721.412 / 11.338.039
2007	708	3082	3790	1567	2341	3828	11526	11.739.258 / 11.330.096
2008 [†]	530	1623	2153	2755	2551	3618	11077	11.107.155 / 10.743.603
2009 [‡]	313	1458	1771	1980	2222	3555	9528	11.511.559 / 11.128.809

Fonte: SIH/SUS. CD 2006-2009

*Os CDs do SIH registram o número de AIH pagas. De acordo com os dados do SIH/SUS disponíveis no site do DATASUS, o número de AIH pagas é aproximadamente 3,5% maior que o número de internações, como pode ser observado na última coluna da Tabela. (<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202&VObj=http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/rx>)

[†] Em 2008, há cerca de 600 mil registros a menos que nos anos anteriores (5,4%). Nesse ano, houve mudança no sistema de registro do SIH/SUS, o que poderia explicar perda de dados, principalmente no início do ano. Em 2009, o número de hospitalizações retornou aos números de 2006-2007, reforçando a hipótese de subregistro em 2008.

[‡] CD2009: faltaram registros do total de hospitalizações do mês de setembro, no estado do Acre. O estado teve em média de 4.000 hospitalizações (por todas as causas) nos demais meses de 2009

Hepatite A (CID10, B15.0 + B15.9) representou 30,8%, 32,3%, 19,4% e 21,9% das hospitalizações por hepatites agudas (B15, B16, B17) e não especificadas (B19), respectivamente nos anos de 2006, 2007, 2008 e 2009. Pode-se observar uma redução do número de hospitalizações por hepatite A em 2008 e 2009 em comparação aos dois anos anteriores. O subregistro ocorrido em 2008, devido mudança do sistema, parece não ser suficiente para explicar essa redução, uma vez que não houve uma redução tão acentuada nas hospitalizações por hepatites agudas de outras etiologias (B, C, D, E, outras) e não especificadas (Tabela 8).

Os números de hospitalizações por Hepatite A (CID10, B15.0 + B15.9) no SUS, em 2008, ano-base para esse estudo, conforme faixa etária e região de residência, são apresentados na Tabela 9, e foram utilizadas para as estimativas de proporção de hospitalizações entre os casos ictericos no ano 0 (pré-introdução do programa de vacinação universal).

Tabela 9. Número de hospitalizações por hepatite A (CID10, B15.0+B15.9) registrados no SUS, conforme faixa etária e região de residência. Brasil, 2008[†].

Hospital.	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	total
Sul	2	12	25	29	23	35	37	37	25	23	17	265
SE	1	36	77	61	52	86	57	64	48	29	22	533
NE	15	72	132	80	72	100	39	50	43	24	32	659
Norte	5	47	121	73	58	75	47	33	28	13	16	516
CO	1	13	27	34	18	30	16	13	11	7	10	180
Sul-SE	3	48	102	90	75	121	94	101	73	52	39	798
N-NE-CO	21	132	280	187	148	205	102	96	82	44	58	1355
Brasil	24	180	382	277	223	326	196	197	155	96	97	2153

Fonte: CD 2008 AIH

[†] Em 2008 houve mudança no sistema de registro do SIH/SUS, o que pode ter resultado em perda de dados, principalmente no início do ano. Considerando internações por todas as causas, o banco de dados de 2008 tem cerca de 600 mil registros (5,4%) a menos que os anos anteriores

Como o SIH/ SUS registra apenas as hospitalizações ocorridas em serviços do SUS, foram utilizados dados da PNAD Saúde-2008 para estimar o número de internações em serviços privados.

Os dados da PNAD Saúde-2008 mostram que 74,9% das hospitalizações por motivos clínicos são financiadas pelo SUS, 19,3% são cobertas por planos de saúde, e em 7,7% o usuário pagou algum valor. Há variações por região, com maior proporção de internações cobertas pelo SUS no Nordeste (82%) e Norte (78%) que no Sudeste (67%), Centro-Oeste (70%) e Sul (72%) e por faixa etária, com maior participação do SUS no pagamento das hospitalizações de crianças e adolescentes até 15 anos, conforme pode ser observado na Tabela 10, que apresenta a proporção de hospitalizações por motivos clínicos pagas pelo SUS, conforme faixa etária e região de residência [PNAD Saúde-2008, IBGE, disponível on line: Dados tabulados pelos autores].

Tabela 10. Proporção (%) de hospitalizações pagas pelo SUS entre os que foram internados para tratamento clínico, conforme faixa etária e região de residência.

Idade (anos)	NORTE	NORDESTE	SUDESTE	SUL	C-OESTE	BRASIL
< 1	88,72	82,94	70,08	75,51	72,00	78,61
1-4	78,41	85,97	70,94	78,52	71,86	79,09
5-9	77,67	87,15	71,43	77,67	72,19	79,19
10-14	79,87	86,09	75,76	82,22	77,32	81,55
15-19	78,00	82,84	67,02	70,45	71,63	75,49

20 A 29	78,61	81,71	66,07	71,15	67,01	74,17
30-39	76,22	85,47	66,08	69,23	74,72	75,59
40-49	74,91	81,46	69,18	71,26	70,82	74,02
50-59	77,16	78,68	70,45	75,39	68,98	74,43
60-69	76,92	79,38	65,21	69,72	68,25	71,73
≥70	74,30	82,66	58,93	65,38	61,82	68,70
Total	78,10	82,95	66,97	72,05	70,03	74,92

Fonte: PNAD Saúde 2008 (tabulação própria)

A tabela 11 apresenta o total estimado de hospitalizações, em 2008, com base no SIH/SUS e com correção para inclusão dos eventos no setor privado, com base na % hospitalizações financiadas pelo SUS, conforme faixa etária e região de residência [PNAD Saúde 2008]

Tabela 11. Número total estimado de hospitalizações incluindo SUS e setor privado. 2008

	<1 ano	1-4	5-9	10- 14	15- 19	20- 29	30- 39	40- 49	50- 59	60- 69	70+	total
Sul	3	15	32	35	33	49	53	52	33	33	26	365
Sudeste	1	51	108	81	78	130	86	93	68	44	37	777
Nordeste	18	84	151	93	87	122	46	61	55	30	39	786
Norte	6	60	156	91	74	95	62	44	36	17	22	663
Centro- Oeste	1	18	37	44	25	45	21	18	16	10	16	253
Sul-SE	4	66	140	116	110	179	140	144	101	77	63	1140
N-NE-CO	25	162	345	228	186	263	129	124	107	57	76	1702
Brasil	29	228	485	344	296	442	269	268	208	134	139	2842

A partir do total estimado de hospitalizações (no SUS e no setor privado) e do número de casos ictericos (estimados a partir dos modelos dinâmicos), foi estimada a proporção de hospitalização, conforme faixa etária e região de residência, para o ano-base (2008). Assumimos que essa proporção se mantém fixa ao longo do tempo, não sofrendo alterações após a introdução da vacina no calendário de vacinação da criança.

7.3. REGISTRO DE HEPATITE A NO SISTEMA DE INFORMAÇÃO DE AGRAVOS DE NOTIFICAÇÃO (SINAN)

Segundo o Guia de Vigilância Epidemiológica do Ministério da Saúde (MS/SVS, 2009), as hepatites virais são doenças de notificação compulsória e, portanto, todos os casos suspeitos e confirmados, assim como os surtos devem ser notificados e investigados. Os números de casos de hepatite A notificados ao SINAN no período de 2006 a 2009 são apresentados na Tabela 12. Chama atenção a redução do número de notificações ao SINAN no período, sendo que a maior redução (38%) ocorreu entre 2006 e 2007.

Tabela 12. Casos de Hepatite Aguda A com confirmação laboratorial ou clínico-epidemiológica, notificados ao SINAN, conforme ano de ocorrência, região de residência e faixa etária. Brasil, 2006-009

Ano	ignorado	Faixa etária											Total
		<1 ano	1 – 4	5 - 9	10 - 14	15- 19	20- 29	40- 59	60- 64	65- 69	70- 79	80 e +	
2006													
Norte	1	60	886	1796	882	408	519	71	5	6	6	6	4646
NE	0	145	1385	2659	1298	554	633	138	20	17	16	13	6878
SE	3	67	543	1404	836	355	551	141	5	6	7	3	3921
Sul	0	35	338	947	614	253	321	77	11	4	8	4	2612
CO	1	28	350	793	397	137	234	38	0	7	2	5	1992
Brasil	5	335	3502	7599	4027	1707	2258	465	41	40	39	31	20049
2007													
Norte	1	39	439	918	506	219	267	62	6	2	11	3	2473
NE	2	88	747	1631	737	333	433	95	22	9	10	6	4113
SE	1	35	369	980	676	280	418	102	10	10	7	5	2893
Sul	0	25	271	669	388	160	237	45	13	3	0	4	1815
CO	0	16	163	393	241	88	124	28	3	3	2	2	1064
Brasil	5	203	1989	4591	2548	1080	1479	332	54	27	30	20	12358
2008													

Norte	1	44	377	837	447	217	268	64	11	3	4	1	2274
NE	0	83	743	1560	824	348	433	107	12	8	11	9	4138
SE	2	31	220	597	433	210	301	77	10	8	6	2	1897
Sul	0	17	172	459	257	111	205	55	7	7	4	1	1295
CO	0	22	210	473	306	136	261	61	11	3	10	3	1496
Brasil	3	197	1722	3926	2267	1022	1468	364	51	29	35	16	11100
2009*													
Norte	1	48	441	881	455	207	322	63	6	4	8	1	2437
NE	2	88	698	1415	671	340	410	116	23	6	8	15	3792
SE	0	27	157	393	287	117	202	72	13	4	2	0	1274
Sul	1	19	144	360	240	112	211	51	6	2	5	3	1154
CO	2	21	194	508	308	94	150	63	4	2	1	1	1348
Brasil	6	203	1634	3557	1961	870	1295	365	52	18	24	20	10005

*Dados preliminares, atualizados em 02.2010
 Fonte: SINAN, disponível on line: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/> Acesso em 25.04.2011

7.3.1. HEPATITE FULMINANTE

Ainda no SINAN, há registro de 130, 126 e 100 casos de hepatites fulminantes (todas as causas), ocorridos no país, respectivamente em 2007, 2008 e 2009, dos quais 17, 16 e 12 casos foram notificados como hepatite A fulminante (Tabela 13).

Tabela 13. Casos de hepatite fulminante A com confirmação laboratorial notificados ao SINAN, conforme ano de ocorrência, região de residência e faixa etária. 2007-2009

	Faixa etária							Total
	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-39	40-59	
Norte	0	1	1	0	0	1	0	3
NE	0	2	2	1	0	2	0	7
SE	0	1	2	0	0	1	1	5
Sul	0	0	2	0	0	0	0	2
Brasil	0	4	7	1	0	4	1	17
Norte	0	2	1	1	1	1	0	6
NE	0	1	2	1	1	1	0	6
SE	0	1	2	0	0	0	0	3
CO	0	0	0	0	1	0	0	1
Brasil		4	5	2	3	2	0	16
NE	0	0	2	2	0	0	0	4
SE	1	1	0	2	0	1	0	5
Sul	0	0	0	0	1	1	0	2
CO	0	0	0	1	0	0	0	1
Brasil	1	1	2	5	1	2	0	12

*Dados preliminares, atualizados em 02.2010
 Fonte: SINAN. Dados 2008 e 2009 – preliminares. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/hepatitesvirais/bases/hepabrnet.def>. Acessado em 27.08.2010, confirmado em 16.04.2011

Há, também registro de 3 casos de hepatite fulminante A+C, ocorridos em 2007 (1 em cada uma das seguintes faixas etárias: 20-39 anos, 40-59 e 80+); outros 2 casos de hepatite fulminante A+C, ocorridos em 2009 (1 em cada faixa etária: 20-39 e 40-59) e 1 caso de hepatite Fulminante A+B (65-69 anos), também em 2009 (esses casos não estão incluídos na Tabela 13, acima).

7.4. TRANSPLANTE HEPÁTICO

O número de transplantes hepáticos vem aumentando a cada ano no país. Nos anos de 2008 e 2009 foram realizados, respectivamente, 1.175 e 1.322 transplantes de fígado (por todas as causas) no Brasil, sendo a maior parte no estado de São Paulo (Tabela 14) [Registro Brasileiro de Transplantes]. Em 2008, 61,4% dos transplantes hepáticos foram realizados na região sudeste, 21,6% na região sul e 17% no nordeste. Em 2009, essas proporções foram de, respectivamente, 64,1%, 20,2% e 15,7%. Não foram realizados transplantes hepáticos nas regiões Norte e Centro-Oeste (ausência de centros transplantadores nessas regiões).

Tabela 14: Números de transplantes hepáticos (por todas as causas) realizados no Brasil em 2008 e 2009, de acordo com doador e estado da federação.

2008				2009			
NÚMERO ABSOLUTO				NÚMERO ABSOLUTO			
ESTADO	VIVO	FALECIDO	TOTAL	ESTADO	VIVO	FALECIDO	TOTAL
SP	81	453	534	SP	78	598	676
RS	0	102	102	RS	3	104	107
SC	0	91	91	SC	0	98	98
MG	0	84	84	CE	0	84	84
RJ	27	56	83	RJ	22	62	84
PE	0	83	83	PE	0	78	78
CE	0	73	73	PR	16	46	62
PR	13	48	61	MG	0	58	58
BA	0	34	34	BA	0	41	41
ES	0	20	20	ES	2	27	29
PB	0	5	5	PB	0	5	5
RN	0	5	5	Brasil	121	1201	1322
Brasil	121	1054	1175				

Fonte: Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XIV #2. Jan/Dez 2008. Disponível em: http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXIV_n2/index.aspx?idCategoria=2 Acessado em 24/08/2010
 Registro Brasileiro de Transplantes. Ano XV #4. Jan/Dez 2009. Disponível em: http://www.abto.org.br/abtov02/portugues/populacao/rbt/anoXV_n4/index.aspx?idCategoria=2 Acessado em 24/08/2010

7.4.1. REGISTRO DE TRANSPLANTE HEPÁTICO COMO PROCEDIMENTOS REALIZADOS NO SIH/SUS

Fazendo a busca no SIH/SUS por procedimento realizado [DATASUS/Informações de Saúde/Assistência à Saúde/Procedimentos Hospitalares por local de residência. Disponível on line: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/gruf.def>. Acessado em 21.12.2010], há registro de 952 transplantes hepáticos pagos pelo SUS (869 de doador falecido e 83 de doador vivo) além de 73 cirurgias para hepatectomia em doador vivo em 2008. Em 2009, foram registrados 1181 transplantes hepáticos (1101 de doador falecido e 80 de doador vivo), e 82 cirurgias para hepatectomia em doador vivo.

De acordo com legislação federal, insuficiência hepática fulminante e retransplante agudo constituem prioridades para a realização do transplante.

O Sistema Nacional de Transplante registrou no Brasil (exceto o estado de São Paulo) em 2008 e 2009, respectivamente, 58 e 59 inscrições para transplante hepático tendo como causa “Insuficiência hepática aguda e subaguda” [informe pessoal Fernando Pagnussato, Assistente Técnico, CGSNT/DAE/SAS/MS]. Desses, 26 e 28 indivíduos foram transplantados e outros 20 e 22 evoluíram para óbito antes da realização do transplante; os demais (12 e 9, respectivamente) foram retirados da lista de espera, ou seja o transplante foi realizado em 46% e 36% dos inscritos foram a óbito enquanto aguardavam o transplante [Informe pessoal Fernando Pagnussato, Assistente Técnico, CGSNT/DAE/SAS/MS].

No estado SP, no período de 07.07.1997 a 02.10.2010, foram registradas 17.174 inscrições para transplante hepático (108/mês). Hepatite fulminante (de todas as causas) foi razão de 567 (3,3%) das inscrições, resultando em média anual de 43 (3,57/mês) inscrições para transplante hepático decorrente de hepatite fulminante no estado [Sistema Estadual de Transplantes, SES-SP, informe pessoal Telesforo Bacchella]. No período de 08.04.2010 a 02.10.2010, foram registradas 680 inscrições para transplante hepático (113,3/mês) no estado.

Insuficiência hepática aguda foi causa de 55 dos 360 (15,3%) transplantes hepáticos realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, em São Paulo, entre 2002 e 2007: 18,7% (42/204) dos transplantes em adultos e 10% (13/135) dos transplantes pediátricos. (Azeka E, 2009). Entre 2002 e 2008, no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP), em São Paulo foram feitas 2.412 indicações de transplante hepático, dos quais 84 (3,5%) por insuficiência hepática aguda. Hepatite A foi responsável por três das 84 (3,5%) indicações de transplante por insuficiência hepática aguda nesse hospital [informe pessoal Telesforo Bacchella].

7.4.2. ESTIMATIVAS DE TRANSPLANTE HEPÁTICO POR INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA AGUDA POR HEPATITE A

Assumindo que todos os casos de hepatite A fulminante têm, a princípio, indicação de transplante hepático e considerando: 1) os casos de hepatite fulminante notificados no SINAN (Tabela 13) – 17, 16 e 12, em 2007, 2008 e 2009, respectivamente, e

2) que 46% dos inscritos seriam transplantados [informe pessoal Fernando Pagnussato, Assistente Técnico, CGSNT/DAE/SAS/MS], estimamos de seis ou sete transplantes hepáticos decorrentes de hepatite A fulminante a cada ano no país. Esse número pode

estar subestimado, considerando a subnotificação ao SINAN (que, entretanto, em geral é menor em casos de doença grave), e a possibilidade de maior proporção de candidatos a transplante hepático que são efetivamente transplantados.

Para a estimativa da proporção de hepatite fulminante entre os casos hepatite A hospitalizados, conforme faixa etária e região de residência, foi utilizada a média anual de casos de hepatite fulminante notificados ao SINAN para o período 2007 a 2009 (Tabela 13) e o total estimado de hospitalizações por hepatite A (SUS + privado) (Tabela 11), como mostra a tabela 15.

Tabela 15: Estimativa de proporção de hepatite fulminante (número de casos notificados ao SINAN) entre os casos de hepatite A hospitalizados (SUS+privado)

Nº Hep A Fulminante (média anual 2007-9) / Nº Hospitalizações (SUS+Privado) (2008)	< 15 (1-14) anos	15-39 anos	≥ 40 anos
N-NE-CO	7,3 / 760 = 0,0096	1,3 / 429 = 0,0031	0 / 385 = 0
Sul-SE	3,3 / 326 = 0,0102	2,67 / 578 = 0,0046	0,33 / 364 = 0,00092
Brasil	10,6 / 1086 = 0,0098	4 / 1007 = 0,00397	0,33 / 749 = 0,00045

Finalmente, a proporção de pacientes transplantados em decorrência de hepatite A foi estimada com base na proporção de transplantes realizados entre os que entraram na lista de transplante devido insuficiência hepática aguda (46%) [Informe pessoal Fernando Pagnussato, Assistente Técnico, CGSNT/DAE/SAS/MS]. A mesma proporção de transplantes (46%) entre pacientes com insuficiência hepática aguda por hepatite A foi observada em estudo prospectivo multicêntrico conduzido na Argentina, Brasil (Porto Alegre, São Paulo e Vitória), Chile, Colômbia, Costa Rica, México, entre 2001-2 [Ciocca, 2007]. A tabela 16 apresenta a estimativa de transplantes realizados em pessoas hospitalizadas por hepatite A, conforme idade e região de residência, utilizadas no modelo de análise de decisão.

Tabela 16. Estimativa de proporção de transplantes realizados entre os casos hospitalizados por hepatite A

Probabilidade de Hepatite fulminante entre os hospitalizados por hepatite A x probabilidade de realização de transplante entre casos de hepatite fulminante (0,46)	< 15 anos	15-39 anos	≥40 anos
N-NE-CO	0,0096 x 0,46 = 0,004416	0,0031x 0,46 = 0,001426	0
Sul-SE	0,0102 x 0,46 = 0,00469	0,0046 x 0,46 = 0,00212	0,00092 x 0,46 = 0,00042
Brasil	0,0098 x 0,46 = 0,00451	0,00397 x 0,46 = 0,00183	0,00045 x 0,46 = 0,00021

Foi assumido que a proporção de transplantes entre casos de hepatite hospitalizados seria constante ao longo tempo, não havendo alteração após a introdução da vacina contra hepatite A no calendário de imunização de rotina da criança.

7.4.3. SOBREVIDA APÓS TRANSPLANTE HEPÁTICO

No estado de São Paulo, no período de 07.07.1997 a 02.10.2010, a sobrevida imediata em pacientes transplantados por insuficiência hepática aguda foi de 54,36%, e de 49,2% aos oito anos, enquanto nos pacientes com indicação de transplante eletivo, a sobrevida imediata foi de 71,3%, e de 52,5% em 13-14 anos [Telesforo Bachella, informação pessoal].

Análise de 911 transplantes de fígado por insuficiência hepática, com doador falecido, realizados no estado de São Paulo no período de 02/2002 a 02/2005, mostrou que a sobrevida pós-transplante dos indivíduos transplantados por insuficiência hepática aguda (sobrevida em três anos de 56,7% para o 1º transplante) foi menor que a dos pacientes sem priorização (sobrevida em três anos de 64,4%). Óbitos ocorrem principalmente no período do pós-transplante imediato (Figura 13). Pacientes priorizados com re-transplante tiveram sobrevida ainda menor (respectivamente de 36% e 11% para 2º e 3º transplantes). [Pereira LA, Coria AS, Monteiro F, Scandiuzzi MC. Sistema Estadual de Transplante em São Paulo: histórico, resultados e perspectivas. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/profissional/documentos_tecnicos/estudos_analisés/sistema_estadual_transplantes%5Bpereira%5D.pdf. Acessado em 24/08/2010]

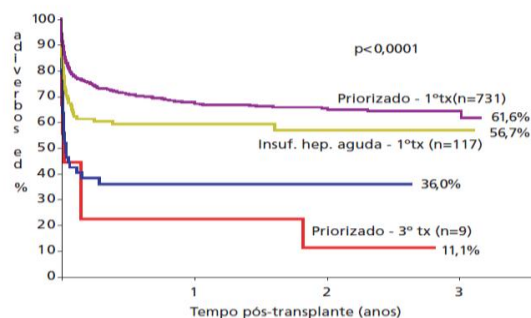


Figura 13. Sobrevida do receptor segundo priorização e número de transplantes. Estado de São Paulo, janeiro de 2002 a fevereiro de 2005. Fonte: Pereira LA, Coria AS, Monteiro F, Scandiuzzi MC. Sistema Estadual de Transplante em São Paulo: histórico, resultados e perspectivas. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/profissional/documentos_tecnicos/estudos_analises/sistema_estadual_transplantes%5Bpereira%5D.pdf. Acessado em 24/08/2010

Com base nesses dados, assumimos sobrevida de 56,7% no primeiro ano após o transplante.

7.5. ÓBITOS POR HEPATITE A

7.5.1. SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE (SIM)

Foi feita a busca no CD do SIM, 2007 (fornecido pelo DATASUS, gravado em 04.2010), por causa básica de óbito, tendo sido encontrado 47 óbitos por hepatite A (CID10, B150 e B159), em todo o país no ano de 2007. Esse número é bastante inferior ao número de óbitos registrados no SIH/SUS, que foi o escolhido para as estimativas de letalidade.

7.5.2. SINAN

Houve mudança no registro do SINAN e dados de óbitos não estão mais disponíveis on line, a partir de 2007. Assim, obtivemos apenas o número de óbitos por hepatite A registrados no SINAN em 2006, quando foram notificados 59 óbitos entre 20.049 casos de hepatite A.

7.5.3. SISTEMA DE INFORMAÇÕES HOSPITALARES (SIH)

No SIH/SUS há registro de 102, 52 e 33 óbitos decorrentes de hepatite A, respectivamente em 2007, 2008 e 2009. Devido ao registro de maior número de óbitos, os dados do SIH foram utilizados para as estimativas de letalidade intrahospitalar por hepatite A.

Os números de óbitos de acordo com a faixa etária, a região de residência e o ano de ocorrência, são apresentados na Tabela 17.

Tabela 17. Número de óbitos por hepatite A registrados no SIH/SUS, conforme faixa etária, região de residência e ano de ocorrência. Brasil, 2007-2009

Faixa etária												
2007	<1 ano	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	total
Sul	0	0	0	1	0	0	1	2	6	2	5	17
SE	0	1	0	1	1	2	4	5	11	5	8	38
NE	0	0	1	2	2	1	4	0	5	3	3	21
Norte	0	1	2	0	0	2	2	3	3	1	2	16
CO	0	1	1	0	0	1	0	3	1	0	3	10
Brasil	0	3	4	4	3	6	11	13	26	11	21	102
2008												
Sul	0	0	0	1	0	0	2	2	1	4	0	10
SE	0	0	0	0	0	2	3	4	4	2	3	18
NE	0	0	0	1	0	2	0	1	4	2	3	13
Norte	0	0	0	0	1	0	0	3	1	1	1	7
CO	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0	1	4
Brasil	0	0	0	2	1	4	5	11	12	9	8	52
2009												
Sul	0	0	0	0	1	0	1	1	0	1	1	5
SE	0	0	0	0	0	1	2	3	3	3	0	12
NE	0	0	0	2	0	1	0	4	0	1	3	11
Norte	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	3	5
CO	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Brasil	0	0	0	2	1	2	3	9	4	5	7	33

Fonte: CDs SIH/SUS, 2007, 2008 e 2009

Quando calculada ano-a-ano, não houve mudanças importantes da taxa de letalidade intrahospitalar da hepatite A no período 2007 a 2009. Devido à existência de

várias casas com zero, a taxa de letalidade (%) por faixa etária e região de residência foi calculada para período de três anos (2007-2009), apresentada na Tabela 18.

Tabela 18. Letalidade (%) entre as hospitalizações por Hepatite A (CID10, B15.0+B15.9), conforme faixa etária e região de residência. Brasil, 2007 - 2009

Letalidade	Faixa etária											total
	<1 ano	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	≥70	
Sul	0,00	0,00	0,00	1,82	1,14	0,00	3,20	3,76	5,43	10,77	10,53	3,08
SE	0,00	0,99	0,00	0,45	0,60	1,56	4,35	5,56	10,34	10,00	13,10	3,68
NE	0,00	0,00	0,20	1,44	0,88	1,26	2,22	3,31	7,09	6,19	7,38	1,91
Norte	0,00	0,53	0,54	0,00	0,51	0,70	1,25	5,83	5,00	2,78	9,84	1,54
CO	0,00	2,17	1,04	0,00	0,00	0,94	0,00	6,15	6,12	0,00	9,30	2,14
Sul-SE	0,00	0,65	0,42	0,79	1,11	3,92	4,87	8,25	10,30	12,06	3,46	
N-NE-CO	0,00	0,41	0,42	0,74	0,61	0,99	1,45	4,76	6,16	4,02	8,41	1,80
Brasil	0,00	0,47	0,30	0,79	0,67	1,03	2,54	4,82	7,25	6,87	9,81	2,42

Fonte: CD AIH 2007, 2008 e 2009

Chama a atenção a maior letalidade registrada na região Sul-Sudeste em comparação à região Norte-Nordeste-Centro-Oeste, principalmente nas faixas etárias de 30 anos e mais. Na tabela 9 (número de hospitalizações no SIH/SUS) apresentada na página 57, pode-se observar maior número de hospitalizações (total de 1.355) na região Norte-NE-CO, que na região Sul-SE (798), apesar do Sul-SE concentrar maior população. Assim, diferenças nas práticas de assistência, como hospitalização de casos mais graves na região Sul-SE e maior frequência de hospitalização de casos leves nas regiões Norte-NE-CO poderiam explicar, pelo menos em parte a observação de maior letalidade justamente nas regiões com melhor abrangência e infraestrutura da rede assistencial. A média de permanência hospitalar, de 7,33 dias na região Sul-SE, e de 4,62 dias na região Norte-NE-CO corroboram com essa hipótese. Além disso, diferenças no registro do desfecho da hospitalização (se alta ou óbito) entre as duas macroregiões também poderia colaborar para essa diferença.

7.6. CONSULTAS MÉDICAS AMBULATORIAIS

A maioria dos casos sintomáticos de hepatite A é de tratamento ambulatorial. Entretanto, não há dados no Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) ou no Sistema de Informação da Atenção Básica (SIAB) sobre o número de consultas e procedimentos médicos por diagnóstico. Assim, a proporção de casos tratados em ambulatório foi estimada indiretamente, da seguinte forma:

$$\% \text{ casos ambulatoriais} = \text{total de casos icterícos} - \% \text{ hospitalização}$$

Sendo que, o total de casos ictericos foi obtido a partir do número de novas infecções por faixa etária (obtido dos modelos dinâmicos) multiplicado pela proporção de infecções ictericas por faixa etária (dados da literatura), sendo assumido que todos os casos ictericos seriam atendidos em serviços de saúde, conforme citado anteriormente. Devido grande incerteza quanto ao número de consultas ambulatoriais devido hepatite A, na análise de sensibilidade esse parâmetro foi amplamente variado.

8. ESTIMATIVAS DE CUSTOS ASSOCIADOS À HEPATITE A

8.1. CUSTOS DIRETOS

8.1.1. CUSTOS DO PROGRAMA DE VACINAÇÃO

8.1.1.1. PROGRAMA DE VACINAÇÃO UNIVERSAL

Foi considerado preço da dose da vacina pago pelo PNI/MS, em 2008: R\$16,8963 [Fonte: Coordenação Geral PNI/MS] e taxa de desperdício de 5%, considerando que a vacina é disponibilizada em frascos unidose. Conforme já adotado em estudos prévios, foi considerado custo de administração da vacina de US\$1 = R\$2,3362 (taxa de conversão em 31/12/2008) [Banco Central do Brasil, disponível em: <http://www4.bcb.gov.br/pec/conversao/conversao.asp>. Acessado em 05.07.2011].

O caso base considerou programa de vacinação com duas doses da vacina administradas durante o segundo ano de vida. A primeira dose poderia ser administrada simultaneamente a outras vacinas já incluídas no calendário de imunização infantil (aos 12 meses, junto com a tríplice viral e antipneumocócica conjugada 10-valente ou aos 15 meses, junto com o reforço das vacinas contra polio, DTP e antimeningocócica C conjugada), não havendo necessidade de visita adicional para sua administração. Entretanto, há necessidade de visita adicional para a administração da segunda dose da vacina, uma vez que o intervalo recomendado entre doses é de seis meses. Alternativamente, a administração da segunda dose poderia ser retardada até os quatro a seis anos de idade, quando a criança recebe o segundo reforço de DTP e de pólio, e a segunda dose da tríplice viral. Há evidências de que intervalo entre as duas doses maior do que o recomendado não compromete o resultado final da vacinação. É importante lembrar, também, que há evidências na literatura que suportam o uso de dose única da vacina contra hepatite A em programas de vacinação infantil (Shouval, 2011, Vacchino, 2008).

Para o caso base, foi assumido cobertura vacinal efetiva de 85%, isto é, 94% de cobertura vacinal e 90% de eficácia. Na análise de sensibilidade a variação da cobertura efetiva foi de: 90% (máximo, 95% de cobertura e 95% de eficácia) e 75%

(mínimo, 90% de cobertura e 84% de eficácia, considerando que esquema de dose única pode ser menos eficaz).

“Catch-up”, isto é vacinação de crianças mais velhas suscetíveis, não foi considerado na análise.

Custos de eventos adversos após vacina de hepatite A não foram considerados, uma vez que EA são raros e leves, e os custos associados podem ser considerados insignificantes (Das, 1999).

Readequação da rede de frio para suportar a introdução de uma nova vacina comercializada em frascos unidose na rotina do programa de imunizações também não foi considerada no modelo.

8.1.1.2. PROGRAMA DE VACINAÇÃO DE GRUPOS ESPECIAIS (ESTRATÉGIA ATUAL)

Para a estimativa de custo anual do programa de vacinação com a estratégia atual, foi considerado o número de doses da vacina administradas no ano de 2008 (95.671 primeiras doses e 61.940 segundas doses (todas as faixas etárias consideradas), totalizando 157.611 doses da vacina.

Foi assumido que a estratégia atual não tem impacto na epidemiologia da doença, considerando a baixa cobertura vacinal alcançada.

Profilaxia de comunicantes não foi considerada no modelo, uma vez que não é padronizada no setor público.

8.1.2. COMPONENTES E CUSTOS DA ASSISTÊNCIA AMBULATORIAL AO PACIENTE COM HEPATITE A

Para as estimativas de utilização dos recursos de saúde ambulatoriais (consultas médicas, exames laboratoriais, outros) em decorrência de hepatite A utilizadas nesse estudo, foram considerados:

8.1.2.1. COLETA DE DADOS PRIMÁRIOS

Levantamento de dados primários de casos atendidos em dois serviços de saúde: no ambulatório de Doenças Infecto Parasitárias - Infantil (DIP - infantil) do Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC), referência clínica e cirúrgica para doenças do fígado em Recife, PE, e no Hospital Universitário (HU) da Universidade de São Paulo, em São Paulo, SP. O objetivo desse levantamento foi avaliar o padrão assistencial, tendo sido coletados dados sobre o número de consultas médicas, exames realizados (quais, quantos, com que frequência), medicamentos prescritos, e tempo de seguimento.

No ambulatório de DIP - infantil do HUOC, em Recife, no mês de junho de 2010, foram atendidas oito crianças de 5 a 13 anos com diagnóstico de hepatite A (formas

ictéricas). Revisão dos prontuários desses pacientes revelou que o tempo de seguimento dessas crianças variou de 45 a 114 dias (média, 77 dias), com 3 a 5 consultas médicas (média, 4), sendo realizados os seguintes exames laboratoriais (número médio de exames por paciente): dosagem de ALT (4); AST (4); fosfatase alcalina (2); gama-GT (1); Bilirrubinas totais (2) e frações (1), albumina (1); hemograma (1); tempo de protrombina (1); e reações sorológicas para pesquisa de anticorpos anti-HAV (1) [Informe pessoal, Demócrito Miranda Filho, UPE].

No Hospital Universitário (HU) da Universidade de São Paulo, em São Paulo, capital, foram avaliadas 32 pessoas atendidas em Pronto-Socorro (PS) e Ambulatório com diagnóstico de hepatite A, no período de 1º de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2009: a idade variou entre 3 e 56 anos, sendo 23 menores de 15 anos e 9 com 15 anos ou mais. Para 3 pessoas (2 crianças e 1 adulto) foi administrada hidratação IV no PS, 5 pessoas (3 adultos e 2 crianças) receberam sintomáticos (antiemético e protetor gástrico), 2 pessoas (1 adulto e 1 criança) permaneceram no PS por 24 horas. O número médio de consultas no HU foi de 2,2 para as crianças e de 2,6 para os adultos, dois pacientes foram referenciados ao PS-HU por UBS, e 14 foram encaminhados para UBS ou ambulatório após o atendimento no PS-HU; para os demais não havia a informação sobre atendimento prévio ou encaminhamento após o atendimento no HU. O número de exames realizados no HU (média para crianças e adultos, respectivamente) foi: ALT (1,5 e 2,1), AST (1,5 e 2,1), gama-GT (0,5 e 1,7), Fosfatase alcalina (0,6 e 1,7), BTF (0,9 e 1,9), hemograma (0,6 e 1,1), TP (0,4 e 0,8), Uréia e Creatinina (0,2 e 0,8), Sódio e Potássio (0,2 e 0,6) reações sorológicas para hepatite A (0,9 e 0,9), anti-HBc, AgHBs e anti-HBs (0,4 e 0,9), antiVHC (0,3 e 0,9), Urina I (0,2 e 0,4), US abdômen (0,3 e 0,3), albumina (1 criança e 0,3) [Informe pessoal, Laura Lagôa Nóbrega e Ana Marli Sartori].

Por tratar-se de séries de casos, com pequena casuística, de dois serviços universitários localizados em capitais, esse não pode ser tomado como o padrão de assistência no país, considerando todos os níveis atenção à saúde. Assim, foram também considerados:

8.1.2.2. REVISÃO DE DADOS PUBLICADOS NA LITERATURA

(Berge et al., 2000) relataram uma série de casos envolvendo 254 adolescentes e adultos (≥ 15 anos) com hepatite A nos EUA, entre 1995 e 1998, dos quais 37 (14,6%) foram hospitalizados e 10 (3,9%) tiveram recidivas. A média de duração dos sintomas foi 34,4 (Q1-Q3: 17-34) dias para os casos ambulatoriais e 67,8 (Q1-Q3: 27-78) dias para os hospitalizados. A duração dos sintomas excedeu 4, 8 e 12 semanas para 43%, 16% e 8% dos pacientes, respectivamente. O número de dias de trabalho perdidos foi, em média, 15,5 (Q1-Q3: 7-18) dias, para os casos ambulatoriais, e 33,2 dias para os hospitalizados. Foram realizadas 158 consultas médicas intra-hospitalares e 705

consultas ambulatoriais, com média de 3,4 consultas por paciente. Exames de imagem (US=44 e TC=21), assim como biópsia hepática (4), foram mais frequentemente realizados nos pacientes hospitalizados (50% x 4%). Testes de coagulação foram realizados para 136 ou 53,5% (TP) e 98 ou 38,6% (TTP) pacientes.

Em outra série de 59 casos dos EUA, envolvendo pacientes de 6 a 66 anos (média 29 anos), foi observado que 2/3 dos pacientes se recuperaram em até 2 meses, 85% estava assintomático e com enzimas normais em 3 meses, e praticamente todos se recuperavam em 6 meses. As bilirrubinas retornaram ao normal em média em 5,3 semanas (mínimo e máximo: 0,5 - 33), e as transaminases (ALT e AST) retornavam ao normal em média em 6,2 semanas (0,5 - 29) (Tong et al., 1995).

8.1.2.3. CONSULTA A ESPECIALISTAS

Foram consultados especialistas (Infectologistas e especialistas em saúde pública) sobre assistência ambulatorial a pacientes com diagnóstico de hepatite A, que analisaram os dados primários coletados e os dados da literatura.

Para o caso base, foi considerado um pacote de assistência ambulatorial mínimo. Com base nos dados coletados, foi assumido, que cada caso icterico tratado em ambulatório, teria em média duas consultas médicas (em PS ou ambulatório) e seriam realizados os seguintes exames (média do número de exames/paciente):

- ALT (2) e AST (2), BTF (1),
- gama-GT (1, só para adultos, isto é, os >15 anos),
- Sorologia Hepatite A (1)
- Sorologia para hepatite B: antiHBC, AgHBs (1, só para adultos), e antiVHC (1, só para os adultos),
- Dosagem de albumina, testes de coagulação (TP) e US de abdomen seriam realizados em 2% dos pacientes tratados em ambulatório.

Foi assumido que pacientes em tratamento ambulatorial não receberiam nenhuma medicação.

Os custos de cada ítem componente do tratamento ambulatorial, para o SUS, em dezembro de 2008, foram retirados do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Disponível on line: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>. Acessado em 04.07.2011].

A Tabela 19 apresenta os custos do tratamento ambulatorial detalhado por ítem e o valor total para os 98% dos casos ambulatoriais pediátricos e adultos, para os quais não seriam realizados dosagem de albumina, testes de coagulação e US de abdômen.

Tabela 19. Custos estimados do tratamento ambulatorial de caso de hepatite A pediátrico e adulto, no SUS, em 2008.

Itens	Quantidade	Valor unitário em Reais de 2008	Valor total em Reais de 2008
Consulta médica	2	10	20,00
Exames laboratoriais			
Alanina amino transferase (ALT)	2	2,01	4,02
Aspartato amino transferase (AST)	2	2,01	4,02
Bilirrubinas totais e frações	1	2,01	2,01
Sorologia Hepatite A			
Pesquisa de anticorpos IGG contra o vírus Hepatite A (HAV-IGG)	1	18,55	18,55
Pesquisa de anticorpos IGM contra o vírus Hepatite A (HAV-IGM)	1	18,55	18,55
Custo total do caso icterico infantil			67,15
Dosagem de Gama- glutamil transferase (γ GT)	1	3,51	3,51
Sorologia para hepatite B			
Pesquisa de anticorpos IGG contra antígeno central do vírus da hepatite B (Anti-HBc)	1	18,55	18,55
Pesquisa de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da hepatite B (Anti-HBs)	1	18,55	18,55
Sorologia para hepatite C			
Pesquisa de anticorpos contra o vírus da Hepatite C (Anti-VHC)	1	18,55	18,55
Custo total do caso icterico adulto			126,31

Fonte: SIGTAP

Dois por cento de todos pacientes (crianças e adultos) tratados em ambulatório também realizariam: uma dosagem de proteínas totais (R\$1,40), um teste de coagulação (Tempo e atividade da Protrombina (TAP) R\$2,73) e uma Ultra-sonografia de abdômen total (R\$37,95). Nesses pacientes infantis, o custo do tratamento ambulatorial seria de **109,23** (42,08 + 67,15) e, nos adultos, **R\$168,39** (42,08 + 126,31).

8.1.2.4. Custos da assistência ambulatorial no setor privado

Os dados da PNAD Saúde-2008 mostram que 61,4% das consultas médicas ambulatoriais são financiadas pelo SUS, 28,6% são cobertas por planos de saúde, e que em 12,8% o usuário pagou algum valor. As variações regionais e por faixa etária também são observadas, sendo o SUS responsável por 69,8% das consultas no Norte, 69,4% no Nordeste, 60,7% no Centro-Oeste, 56% no Sul e 54% no Sudeste; e por 67,4% consultas médicas dos <1 ano, 65,9% das crianças de 1-4 e 71,4% das crianças de 5 a 14 anos, respectivamente, como mostra a Tabela 20. [PNAD Saúde, 2008. Dados tabulados pelos autores]. Esses dados foram utilizados para a estimativa da proporção de casos ambulatoriais atendidos nos serviços do SUS e no setor privado.

Tabela 20. Proporção de consultas médicas pagas pelo SUS entre os que procuraram atendimento, conforme faixa etária e região de residência

Idade (anos)	NORTE	NORDESTE	SUDESTE	SUL	C-OESTE	BRASIL
< 1						
1-4	75,77	73,89	53,33	65,31	67,26	65,95
5-9	81,82	77,21	63,24	67,68	72,58	71,41
10-14	74,32	79,32	66,85	65,86	67,51	71,41
15-19	70,37	72,81	58,54	57,36	67,67	64,95
20 A 29	67,18	66,71	52,23	46,06	57,32	58,08
30-39	63,44	66,36	50,67	51,94	59,84	57,78
40-49	64,14	67,61	53,11	54,99	57,00	58,59
50-59	68,11	68,20	56,25	60,76	57,88	61,38
60-69	71,67	66,49	56,41	58,87	61,41	61,22
≥70	67,36	63,89	50,00	50,33	51,47	55,03
Total	69,83	69,38	54,92	56,35	60,67	61,37

Fonte: PNAD Saúde 2008 (tabulação própria)

O custo do pacote de assistência ambulatorial mínimo no sistema privado foi estimado com base nos valores de remuneração da Tabela AMB de 2008.

Para o cálculo do custo do procedimento foi adicionado ao custo do porte, o valor do custo operacional multiplicado pela Unidade de Custo Operacional (UCO de 2008 = R\$ 11,50). Por exemplo, para o cálculo do custo do procedimento 4.03.02.51-2 Transaminase pirúvica (amino transferase de alanina):

$\text{Valor do porte } 0,01 \text{ de } 1A (0,01 * 10) + \text{valor do custo operacional } (0,720) * \text{UCO de } 2008 (11,50) = 8,38$
--

A Tabela 21 apresenta o valor total para os 98% dos casos ambulatoriais pediátricos e adultos realizados no sistema privado, para os quais não seriam realizados dosagem de albumina, testes de coagulação e US de abdômen. Dois por cento de todos pacientes (crianças e adultos) tratados em ambulatório também realizariam: uma dosagem de proteínas totais (procedimento: 4.03.02.37-7 Proteínas totais R\$4,55), um teste de coagulação (procedimento: 4.03.04.59-0 - Tempo de Protrombina R\$6,62) e uma Ultra-sonografia de abdômen total (procedimento: 4.09.01.12-2 - Abdômen total R\$170,03¹). Nesses pacientes infantis, o custo do tratamento ambulatorial seria de R\$373,92 (181,2 + 192,72) e, nos adultos, R\$453,47 (181,2 + 272,27).

¹ Para o cálculo da ultra-sonografia de abdômen além do valor do porte operacional e custo operacional, é necessário incluir o valor da metragem de filme correspondente, nesse caso, na tabela da AMB está estabelecido 0,68 que deve ser multiplicado pelo valor do metro de filme (R\$21,7), então o cálculo completo seria: $88 + (5,850 * 11,50) + (0,6800 * 21,7) = R\$170,03$.

Tabela 21. Custos estimados do tratamento ambulatorial de caso de hepatite A pediátrico e adulto em serviços privados, em 2008.

Código	Procedimento	Porte	Custo operacional em Reais de 2008	Valor unitário em Reais de 2008	Quantidade	Valor total em Reais de 2008
1.01.01.01-2	Consulta em consultório	2B	-	54,00	2	108,00
	Exames laboratoriais					
4.03.02.51-2	Transaminase pirúvica (amino transferase de alanina)	0,01 de 1A	0,720	8,38	2	16,76
4.03.02.50-4	Transaminase oxalacética (amino transferase aspartato)	0,01 de 1A	0,720	8,38	2	16,76
4.03.01.39-7	Bilirrubinas (direta, indireta e total)	0,01 de 1A	0,387	4,55	1	4,55
	Sorologia Hepatite A					
4.03.06.93-3	Hepatite A - HAV - IgG	0,04 de 1A	1,800	21,10	1	21,10
4.03.06.94-1	Hepatite A - HAV - IgM	0,04 de 1A	2,187	25,55	1	25,55
	Custo total do caso icterico infantil					192,72
4.03.01.99-0	Gama-glutamil transferase	0,01 de 1A	0,720	8,38	1	8,38
	Sorologia para hepatite B					
4.03.06.95-0	Hepatite B – anti-HBc - IgG (anti-core IgG)	0,04 de 1A	1,800	21,10	1	21,10
4.03.06.99-2	Hepatite B – anti-HBs (anti-antígeno de superfície)	0,04 de 1A	1,800	21,10	1	21,10
	Sorologia para hepatite C					
4.03.07.02-6	Hepatite C - anti-HCV	0,04 de 1A	2,484	28,97	1	28,97
	Custo total do caso icterico adulto					272,27

Fonte: Tabela AMB 2008 (UCO= R\$11,50)

8.1.3. CUSTOS DA ASSISTÊNCIA HOSPITALAR DA HEPATITE A

8.1.3.1. CUSTOS DE HOSPITALIZAÇÃO NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

Os custos da hospitalização por hepatite A no setor público foram retirados do SIH/SUS e são apresentados na Tabela 22.

Tabela 22. Custos (R\$) das hospitalizações por Hepatite A (CID10, B15.0+B15.9) registrados no SIH/SUS, conforme faixa etária e região de residência. Brasil, 2008, em Reais (R\$)

Região	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	Total
N	210,94	204,65	208,81	205,93	234,96	200,75	273,20	217,59	205,93	194,50	219,93	210,94
NE	229,04	218,08	220,83	213,84	207,28	192,71	226,65	214,55	237,74	239,74	229,24	229,04
CO	184,65	221,32	230,13	211,25	205,64	274,93	224,57	243,76	874,11	208,02	309,34	184,65
SE	184,65	351,32	220,27	279,03	222,88	222,20	267,06	277,69	323,30	336,00	832,95	184,65
S	283,54	205,19	214,24	253,54	215,09	204,67	236,39	386,94	242,93	759,88	268,37	283,54
N-NE- CO	222,62	213,61	216,53	210,28	217,93	207,68	211,24	219,55	312,24	221,33	240,48	222,62
S-SE	250,58	314,79	218,79	270,82	220,49	217,13	254,99	317,71	295,78	523,49	586,85	220,58
Brasil	226,15	240,60	217,13	229,95	218,79	211,19	232,22	269,88	304,49	385,00	379,74	247,42

Fonte: CD AIH 2008

Foi assumido que todo caso de hepatite A hospitalizado teria acompanhamento ambulatorial antes e/ou após a internação. Assim, os custos do tratamento hospitalar incluem os custos da hospitalização propriamente dita (apresentados na Tabela 32), aos quais se somam os custos do tratamento ambulatorial (consultas + exames), no valor de R\$67,15 (em caso de <15 anos) e de R\$126,31 (≥ 15 anos).

8.1.3.2. Custos do tratamento hospitalar no setor privado

Os custos da hospitalização por hepatite A no setor privado não estão disponíveis. O site da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) apresenta o gasto médio por hospitalização no Brasil em 2008 (R\$ 3.480,42), segundo tipo de contratação e modalidade de operadora. Mas não determina a CID da internação. (Tabela 23)

Tabela 23 - Gasto médio por internação, por tipo de contratação, segundo modalidade da operadora (Brasil - 2008)

Modalidade da operadora	Gasto médio (R\$)		
	Total	Coletivo	Individual
Autogestão	3.677,05	3.677,05	-
Cooperativa médica	2.656,57	2.546,53	2.898,49
Filantropia	2.440,51	2.191,22	2.710,82
Medicina de grupo	3.068,91	3.070,28	3.066,65
Seguradora especializada em saúde	7.261,46	6.185,59	11.665,51
Total	3.480,42	3.395,99	3.700,71

Fonte: Caderno de Informação da Saúde Suplementar. Disponível em: <http://www.ans.gov.br/index.php/materiais-para-pesquisas/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>. Acesso em 25/08/11.

As internações de beneficiários de planos privados de saúde atendidos no SUS podem ser recuperadas pela CID 10, e na lista de morbidades de internação disponíveis foi possível retirar os dados de outras hepatites virais. (Tabela 24) Como os valores não eram exclusivos de hepatite A, englobavam as outras hepatites virais, excetuando as hepatites B, podendo incluir também hepatites crônicas cuja conduta clínica e valor de tratamento associado podem ser muito diferentes e, também, considerando a grande variabilidade nos valores em uma mesma região para faixas etárias próximas (por exemplo, no Norte, R\$138,73 para a faixa de 30 a 39 anos e R\$1270,70, para 40 a 49 anos) e para a mesma faixa etária em diferentes regiões (por exemplo, para a faixa de 30-39 anos, R\$1452,59 no Nordeste e R\$67,02 no Sul), resolvemos aplicar para o setor privado os mesmos valores praticados no SUS. (Tabela 22)

Tabela 24. Valor médio TUNEP das hospitalizações por outras hepatites virais (Lista de morbidades CID10, outras hepatites) dos beneficiários de planos privados de saúde atendidos no SUS registrados na ANS conforme faixa etária e região de residência. Brasil, 2007, em Reais (R\$)

Região	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	Total
N		277,46		538,45	266,58	138,73	1270,7	437,26	138,73		438,27
NE		415,9	381,24	805,11	582,64	1452,59	298,64	599,88	277,46	857,80	630,14
CO		567,99	623,58		266,58		331,47	266,57	1776,18		638,72
SE	326,56	294,18	413,85	533,15	312,45	264,64	231,88	298,92	314,46	653,86	364,39
S					138,73	67,02	134,05	409,35	102,87	68,58	153,43
Região agrupada											
N-NE-CO	0	420,45	334,94	447,85	371,93	530,44	633,60	434,57	730,79	285,93	569,04
S-SE	163,28	147,09	206,92	266,57	225,59	165,83	182,96	354,13	208,66	361,22	258,91
Brasil	326,56	380,22	426,28	670,46	399,01	464,36	290,81	361,33	399,02	688,78	440,68

Fonte: ANS TABNET. Disponível em:

http://www.ans.gov.br/anstabnet/anstabnet/deftohtm.exe?anstabnet/dados/TABNET_RES.DEF. Acesso em 25/08/11.

8.1.4. CUSTOS DE TRANSPLANTE HEPÁTICO

A distribuição dos transplantes de acordo com a fonte pagadora mostra que o SUS é responsável pela grande maioria dos transplantes. Dos transplantes hepáticos realizados no estado de São Paulo, no período de 02/2002 a 02/2005, 1.031 (87,3%) foram financiados pelo SUS, 134 (11,4%) por convênios e 15 (1,3%) particulares. [Pereira LA, Coria AS, Monteiro F, Scandiuzzi MC. Sistema Estadual de Transplante em São Paulo: histórico, resultados e perspectivas. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/profissional/documentos_tecnicos/estudos_analises/sistema_estadual_transplantes%5Bpereira%5D.pdf. Acessado em 24/08/2010]

Segundo Portela et al. (2010), o “pacote” transplante hepático pago pelo SUS, que cobre o procedimento cirúrgico e os primeiros 7 dias de hospitalização, inclui: custos da realização do transplante (R\$51.899,46) + custos dos profissionais de saúde envolvidos (R\$5.189,94) + custos da captação de órgãos para o transplante (R\$2.130,00), totalizando R\$59.219,40, em valores de julho de 2008 (Portela et al., 2010).

Em estudo recentemente publicado, foram estimados os custos médicos diretos do transplante (desde o momento de internação para o procedimento até a alta hospitalar ou óbito) para 62 casos de transplante hepático realizados em Fortaleza no ano de 2007. Foi utilizado o método de “micro costing” - dados sobre tempo de permanência no hospital, quantidade de material e medicamentos utilizados, exames complementares e procedimentos realizados foram coletados dos prontuários médicos e preços de julho de 2008. Os custos dos recursos humanos foram estimados. Não incluiu custos relacionados a procedimentos de avaliação pré-operatórios e de tratamento de possíveis complicações após alta hospitalar. A idade dos pacientes variou de 7 a 67 anos; 22 (35,5%) dos 62 pacientes tinham plano de saúde privado. Nenhum deles teve hepatite A como causa do transplante. Os custos variaram de R\$18.214,88 (US\$11,384.30) a R\$87.517,34 (US\$54,698.34), com média de R\$32.968,02 (US\$20,605.01) [Portela. Rev Assoc Med Bras, 2010].

No Hospital das Clínicas da FMUSP, em São Paulo, em 2008 e 2009, foram realizados, respectivamente, 18 e 21 transplantes hepáticos financiados pelos SUS. O valor do faturamento de cada transplante variou de R\$52.676,45 (1 AIH) a R\$622.32,11 (12 AIH), com média de R\$213.143,54 (4,04 AIHs), em 2008; e de R\$57.939,70 (1 AIH) a R\$1.769.634,31 (31 AIH), com média de R\$ 473.633,33 (8,18 AIHs), em 2009. No período de 01/2008 a 12/2009, no mesmo hospital, foram realizados três transplantes hepáticos financiados pelo Sistema de Saúde Suplementar; para esses, o faturamento variou de R\$50.616,56 a R\$151.294,76, com média de R\$100.950,37. [informe pessoal, Jacson Barros, Fundação Faculdade de Medicina, São Paulo]

8.1.4.1. CUSTOS DOS PROCEDIMENTOS PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO NO SUS

A Tabela 25 apresenta os valores da tabela de referência de procedimentos do SUS para transplante hepático, em dezembro de 2008.

Tabela 25. Valores da Tabela de referencia de procedimentos SAI-SIH/SUS para transplante hepático, conforme tipo de serviço. Competência Dezembro de 2008

Código procedimento	Descrição procedimento	Serviço hospitalar	Serviço profissional	Valor total	Valor ambulatorial
0501070052	Exames para inclusão na lista candidatos a transplante hepático				318,52
0501070087	Exames para candidato a doador vivo de fígado 1ª fase				184,50
0501070095	Investigação do candidato a doador vivo de fígado - complementação				257,85
050520050	Transplante de fígado (doador falecido)	51.380,47	5.708,94	57.089,41	
0503030040	Cirurgia para retirada do fígado		1.170,00	1.170,00	
0505020068	Transplante de fígado (doador vivo)	51.350,78	6.588,93	57.939,71	
0503020010	Hepatectomia parcial para transplante (doador vivo)	4.670,00	2.714,00	7.384,00	
05.03.01.003.0	Captação de órgão efetivamente transplantado (máximo 5)				
		260,00		260,00	
05.03.03.001.5	Manutenção hemodinâmica doador + Taxa sala p/retirada órgão				
		250,00	200,00	450,00	

Fonte: Tabela Unificada de Procedimentos SIGTAB. Competência: Dezembro 2008 Disponível em: www.saude.ba.gov.br/tabelaunificada/.../CONSULTA_TABELA_PROCEDIMENTO.pdf

Segundo o Registro Nacional dos transplantes, dos 1175 transplantes hepáticos realizados no Brasil, em 2008, 121 (10,29%) tiveram doadores vivos e 1054 (89,7%) doadores falecidos. Em 2009, 121 (9,15%) dos 1322 transplantes realizados tiveram doadores vivos e 1201 (90,85%), doadores falecidos

(página 61 desse relatório). Considerando os 2 anos, 9,69% dos transplantes realizados tiveram doares vivos. Entretanto, em caso de hepatite fulminante com insuficiência hepática aguda, em geral não há tempo para a preparação do doador vivo. Foi, então, assumido que todos os transplantes decorrentes de hepatite A fulminante teriam doadores falecidos.

8.1.4.2. VALOR MÉDIO DA AIH (R\$) PARA TRANSPLANTE HEPÁTICO SEGUNDO REGIÃO DE RESIDÊNCIA

A Tabela 26 apresenta o valor médio da AIH por procedimento realizado e região de residência.

Tabela 26. Valor médio da AIH por procedimento e região de residência (Procedimentos hospitalares do SUS). Brasil, 2008 (R\$)

Procedimento	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	C-Oeste	Brasil
0503020010 HEPATECTOMIA PARCIAL P/ TRANSPLANTE (DOADOR VIVO)	7525,87	7652,01	7729,11	7971,58	0	7755,62
0505020050 TRANSPLANTE DE FIGADO (ORGAO DE DOADOR FALECIDO)	55198,01	53586,98	53560,84	53966,37	53928,53	53.703,16
0505020068 TRANSPLANTE DE FIGADO (ORGAO DE DOADOR VIVO)	52880,65	54214,47	55443,35	53526,61	0	54.885,88

Fonte: DATASUS. Disponível on line: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/gruf.def>. Acessado em 21.12.2010

Em coleta de dados retrospectivos de 20 adultos que tiveram transplante hepático em decorrência de insuficiência hepática aguda, realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a média do valor das AIHs faturadas foi de R\$54.990,27, muito próximo da média de valor para todos os procedimentos realizados no Brasil apresentados na Tabela 26.

Na avaliação de custo-efetividade da vacina contra hepatite A, optamos por utilizar para os custos de transplante hepático, os valores apresentados na Tabela 26, que representam o valor médio efetivamente pago pelo SUS por paciente transplantado, mantendo, assim, a mesma forma de estimativa de custos utilizada para as hospitalizações por hepatite A.

Não foram considerados os custos dos exames para inclusão na lista de candidatos a transplante hepáticos dos casos de hepatite fulminante que não foram efetivamente transplantados. Também não foram considerados os custos do preparo do doador e da retirada do órgão. Custos de retransplante também não foram considerados no modelo. Os custos do transplante estão, portanto, provavelmente subestimados.

8.1.5. CUSTOS DO SEGUIMENTO AMBULATORIAL DO PACIENTE TRANSPLANTADO HEPÁTICO (consultas médicas, exames laboratoriais, imunossupressão, tratamento de intercorrências)

Devido à falta de dados sobre os custos do seguimento ambulatorial pós-transplante, foi feita coleta de dados primários no Serviço de Transplante hepático do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foi realizada revisão dos prontuários de 20 pacientes transplantados de fígado devido insuficiência hepática aguda (de todas as causas), no período de 2005 a 2009, que tiveram pelo menos uma consulta ambulatorial após o transplante. Foram coletados dados sobre o número de consultas médicas, tipo e número de exames complementares, intercorrências (infecções, rejeição, retransplante, hospitalizações, outras complicações), drogas imunossupressoras e outros tratamentos utilizados pelos pacientes, por até 5 anos após o transplante. Para o cálculo do custo dos exames complementares foram utilizados os valores da Tabela SIGTAP apresentados no Quadro 8. Os valores informados pela Farmácia do HCFMUSP foram utilizados para calcular os gastos com medicamentos. (Quadro 9).

Quadro 8 - Custos dos procedimentos diagnósticos em Assistência Ambulatorial, em reais de 2008

Código	Procedimentos com finalidade diagnóstica	Valor
	Exames bioquímicos	
02.02.01.065-1	TGP	2,01
02.02.01.064-3	TGO	2,01
02.02.01.046-5	Dosagem de Gama- glutamil transferase (Gama-GT)	3,51
02.02.01.042-2	Dosagem de Fosfatase alcalina	2,01
02.02.01.020-1	Bilirrubinas totais e frações	2,01
02.02.01.038-0	Hemograma completo	4,11
02.02.01.069-4	Dosagem de Uréia	1,85
02.02.01.031-7	Dosagem de creatinina	1,85
02.02.01.060-0	Dosagem de Potássio	1,85
02.02.01.063-5	Dosagem de Sódio	1,85
02.02.01.021-0	Dosagem de Cálcio	1,85
02.02.01.047-3	Dosagem de Glicose	1,85
02.02.01.061-9	Dosagem de proteínas totais	1,40
02.02.01.038-4	Dosagem de ferritina	15,59
02.02.01.039-2	Dosagem de Ferro sérico	3,51
02.02.01.066-0	Dosagem de transferrina	4,12
02.02.01.002-3	Determinação de capacidade de fixação do ferro	2,01
02.02.01.032-5	Dosagem de creatinofosfoquinase (CPK)	3,68
02.02.01.040-6	Dosagem de folato	15,65

02.02.01.070-8	Dosagem de Vitamina B12	15,24
02.02.01.072-4	Eletrforese de proteínas	4,42
02.02.01.050-3	Dosagem de hemoglobina glicosilada	7,86
02.02.01.029-5	Dosagem de colesterol total	1,85
02.02.01.027-9	Dosagem de colesterol HDL	3,51
02.02.01.028-7	Dosagem de colesterol LDL	3,51
02.02.01.067-8	Dosagem de Triglicerídeos	3,51
	Exames hematológicos e hemostasia	
02.02.02.014-2	Tempo e atividade da Protrombina (TAP)	2,73
02.02.02.015-0	Determinação de velocidade de hemossedimentação (VHS)	2,73
	Exames hormonais	
02.02.06.025-0	Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)	8,96
02.02.06.038-1	Dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	11,60
	Exames toxicológicos ou de monitorização terapêutica	
02.02.07.018-2	Dosagem de ciclosporina	58,61
	Exames sorológicos e imunológicos	
02.02.03.009-1	Dosagem de alfa-fetoproteína	15,06
02.02.03.031-8	Pesquisa de anticorpos anti-HTLV-1+ HTLV-2	18,55
02.02.03.101-2	Pesquisa de fator reumatóide	4,10
02.02.03.080-6	Pesquisa de anticorpos IGG contra o vírus Hepatite A (HAV-IGG)	18,55
02.02.03.091-1	Pesquisa de anticorpos IGM contra o vírus Hepatite A (HAV-IGM)	18,55
02.02.03.098-9	Pesquisa de antígeno e do vírus da Hepatite B (HBEAG)	18,55
02.02.03.064-4	Pesquisa de anticorpos contra antígeno e do vírus da Hepatite B (ANTI-HBE)	18,55
02.02.03.097-0	Pesquisa de antígeno de superfície do vírus da Hepatite B (HBSAG)	18,55
02.02.03.063-6	Pesquisa de anticorpos contra antígeno de superfície do vírus da hepatite B (ANTI-HBS)	18,55
02.02.03.078-4	Pesquisa de anticorpos IGG contra antígeno central do vírus da Hepatite B (Anti-HBC-IGG)	18,55
02.02.03.067-9	Pesquisa de anticorpos contra o vírus da Hepatite C (Anti-HCV)	18,55
02.02.03.084-9	Pesquisa de anticorpos IGG contra o vírus herpes simples	17,16
02.02.03.095-4	Pesquisa de anticorpos IGM contra o vírus herpes simples	17,16
02.02.03.074-1	Pesquisa de anticorpos IGG anticitomegalovirus	11,00
02.02.03.085-7	Pesquisa de anticorpos IGM anticitomegalovirus	11,61
	PCR HBV*	96,00
	PCR citomegalovirus*	96,00
	PCR parvovirus*	96,00
	Antigenemia de citomegalovirus **	148,00
02.02.03.005-9	Detecção do RNA do vírus da Hepatite C (Qualitativo)	96,00
02.02.03.021-0	Genotipagem de vírus da Hepatite C	298,48
02.02.03.048-2	Pesquisa de anticorpos antífígado	10,00
02.02.03.059-8	Pesquisa de anticorpos antinúcleo	17,16
02.02.03.062-8	Pesquisa de anticorpos antitireoglobulina	17,16
02.02.03.056-3	Pesquisa de anticorpos antimitocondria	17,16
02.02.03.058-0	Pesquisa de anticorpos antimusculo liso	17,16
02.02.03.060-1	Pesquisa de anticorpos antiparietais	17,16
	Pesquisa de anticorpos anti-citosol	17,16
	Pesquisa de anti-LKM	17,16
	Pesquisa anti-endomísio	17,16
02.02.03.012-1	Dosagem de complemento C3	17,16
02.02.03.013-0	Dosagem de complemento C4	17,16
02.02.03.083-0	Pesquisa de anticorpos IGG contra o vírus Epstein-barr	17,16
02.02.03.094-6	Pesquisa de anticorpos IGM contra o vírus Epstein-barr	17,16
	Exames coprológicos	
02.02.04.009-7	Pesquisa de leucócitos nas fezes	1,65
02.02.04.012-7	Pesquisa de ovos e cistos de parasitas	1,65
	Anatomo	
02.03.02.003-0	Exame anatomo-patológico	24,00
	Coleta e exames para fins de doação de abdômem, tecidos e células de transplante	
05.01.08.005-8	Dosagem de Tacrolimo em paciente transplantado	52,33
	Exames de uroanálise	
02.02.05.001-7	Análise de caracteres físicos, elementos e sedimento da urina	3,70

02.02.05.011-4	Urina de 24 horas, dosagem de proteínas	2,04
	Exames microbiológicos	
02.02.08.008-0	Cultura de bactérias para identificação	5,62
02.02.08.006-4	Baciloscopia direta para BAAR (tuberculose)	4,20
02.02.08.015-3	Hemocultura	11,49
	Diagnóstico por radiologia	
02.04.02.009-3	Radiografia de coluna 88abdômen88 (PA e lateral)	9,16
02.04.03.015-3	Radiografia de tórax (PA e perfil)	9,50
02.04.06.002-8	Densitometria óssea duo-energetica de coluna (vértebras lombares)	55,10
	Diagnóstico por ultra-sonografia	
02.05.02.004-6	Ultra-sonografia de abdômen total	37,95
02.05.02.005-4	Ultra-sonografia de aparelho urinário	24,20
02.05.02.018-6	Ultra-sonografia transvaginal	24,20
	Ultra-sonografia cervical	24,20
02.05.01.003-2	Ecocardiografia transtoracica	39,94
	Diagnóstico por tomografia	
02.06.01.004-4	Tomografia computadorizada de face/ seios da face	86,75
02.06.02.003-1	Tomografia computadorizada de tórax	136,41
02.06.03.001-0	Tomografia computadorizada de abdômen superior	136,63
	Diagnóstico por ressonância magnética	
	Coliângioressonância	268,75
	Diagnóstico por endoscopia	
02.09.01.003-7	Esofagogastroduodenoscopia	48,16
02.09.01.002-9	Colonoscopia	112,66
	Enteroscopia	112,66
02.09.04.001-7	Broncoscopia	36,02
	Biópsia transbrônquica (Broncoscopia + Exame anátomo-patológico)	60,02
	Diagnóstico por medicina nuclear in vivo	
02.08.02.002-0	Cintilografia de fígado e vias biliares	180,33
	Coleta de material	
02.01.01.021-6	Biópsia de fígado por punção	71,15
02.01.01.047-0	Biopsia de tireóide ou paratireóide	23,73
02.01.02.001-7	Coleta de lavado bronco-alveolar	2,80
	Diagnóstico em cardiologia	
02.11.02.003-6	Eletrocardiograma	5,15

Fonte: SIGTAP. Tabela unificada. Competência dezembro de 2008. Acesso em 21/02/2011.

* Fonte: Valor de PCR de VHC na tabela SIGTAP

** Fonte: Laboratório de Investigação Médica (LIM)- 52 do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Quadro 9 - Valores dos medicamentos prescritos no seguimento ambulatorial do pós-transplante, HC-FMUSP, em Reais de 2008

Classes medicamentosas	Valor HC-FMUSP
Antibióticos	
Ciprofloxacina 500mg (Comprimido)	0,11
Metronidazol 250mg (Comprimido)	0,04
Sulfametoxazol+Trimetoprim (400 + 80) (Comprimido)	0,04
Antiinflamatórios	
Prednisona 5mg (Comprimido)	0,07
Antivirais	
Aciclovir 200mg (Comprimido)	0,04
Ganciclovir (Frasco)	59,73
Valganciclovir (Comprimido)	99,88
Reguladores da atividade hormonal-mineralocorticóides	
Fludrocortisona 0,1mg (Comprimido)	0,05
Imunossupressores	
Azatioprina 50mg (por comprimido)	0,17
Ciclosporina 50 mg (Cápsula)	0,83
Tacrolimo 1 mg (Cápsula)	3,99
Micofenolato de sódio 360 mg (Comprimido)	6,12
Tratamento de úlcera	
Cloridrato de Ranitidina 150mg (Comprimido)	0,03

Omeprazol 20mg (Cápsula)	0,30
Antiarrítmicos	
Amiodarona 200mg (Comprimido)	0,06
Antihipertensivos	
Anlodipina 5mg (Comprimido)	0,02
Atenolol 100mg (Comprimido)	0,02
Captopril 25mg(Comprimido)	0,03
Diltiazem 30mg (Comprimido)	0,05
Furosemida 20mg (Comprimido)	0,03
Hidralazina 25mg (Drágea)	0,08
Hidroclorotiazida 50mg (Comprimido)	0,01
Maleato de enalapril 5mg (Cápsula)	0,02
Losartan 50mg (Comprimido)	0,09
Antidepressivo	
Cloridrato de Sertralina 50 mg (Comprimido)	0,06
Outras drogas	
Alendronato sódico 10mg (Comprimido)*	0,06
Alopurinol 300mg (Comprimido)	0,04
Ursacol 150mg (Comprimido)	1,70
Sorcal (Caixa c/ 60 envelopes)	13,00
Fluconazol 150mg (Comprimido)	0,28
Nistatina (Solução oral)	1,16
Ácido Fólico 5mg (Comprimido)	0,06
Eritropoetina 12.000 ui (Frasco / Ampola)	19,25
Filgrastim 300mcg (Frasco)*	31,00
Prolopa 250 (Comprimido)	1,17
Gabapentina 300 mg (Comprimido)	0,31
Sulfato ferroso 300 mg (Comprimido)	0,02
Carbonato de cálcio 500 mg (Comprimido)	0,08
Bromoprida 10mg 50 mg (Comprimido)	0,04
Levofloxacin 500 mg (Comprimido)	0,63

Fonte: Farmácia HC-FMUJSP. Competência 2008.

*Medicamentos (Componente especializado da assistência farmacêutica) distribuídos pelo Ministério da Saúde. Valor da Tabela SIGTAP de 2008.

A Tabela 27 apresenta os valores anuais totais, o percentual de participação de cada um dos itens no custo total e o valor anual médio em cada um dos anos de seguimento pós-transplante.

A medicação é o item que tem maior peso no custo total. Em todos os anos ela é responsável por mais de 70% do gasto total. No primeiro ano de acompanhamento a internação é o segundo item mais importante (18,6% do gasto total), porém a partir do segundo ano, os exames complementares assumem essa posição tornando-se responsáveis por aproximadamente 9% do gasto total em todos os anos subsequentes.

O custo total anual caiu cerca de 66% do primeiro para o segundo ano, 47% do segundo para o terceiro ano, 53% do terceiro para o quarto ano e 66% do quarto para o quinto ano.

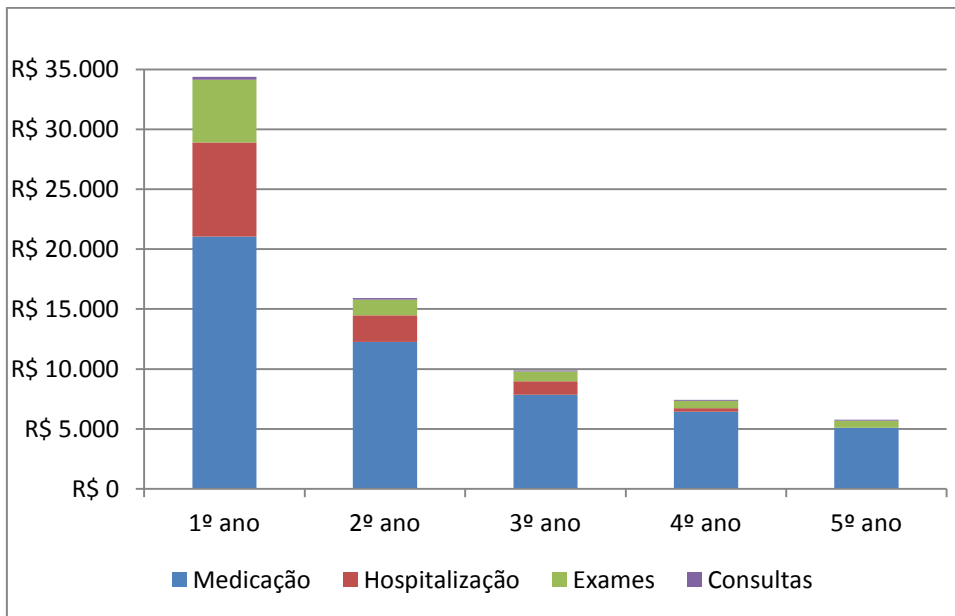
O custo anual médio para esses 20 pacientes foi de: R\$ 34.364,24 no 1º ano pós-transplante, R\$ 15.923,79 no 2º ano, R\$9.889,13 no 3º ano, R\$7.436,03 no 4º ano e R\$ 5.761,42 no 5º ano. (Figura 14)

Tabela 27. Custo do seguimento pós-transplante decorrente de insuficiência hepática aguda, segundo ano de acompanhamento e componente de custo. HC-FMUSP, 2005-2009

	1º ano			2º ano			3º ano			4º ano			5º ano		
	Valor Total	%	Valor médio	Valor Total	%	Valor médio	Valor Total	%	Valor médio	Valor Total	%	Valor médio	Valor Total	%	Valor médio
Medicação	421.081,85	71,31	21.054,09	171.661,67	84,59	12.261,55	94.188,81	87,66	7.849,07	44.971,85	89,48	6.424,55	15.300,77	88,52	5.100,26
Hospitalização	109.948,96	18,62	7.853,50	11.111,59	5,48	2.222,32	2.245,86	2,09	1.122,93	298,87	0,59	298,87	-	-	-
Exames	54.879,82	9,29	5.226,65	18.308,89	9,02	1.307,78	10.056,50	9,36	838,04	4.438,28	8,83	634,04	1.793,49	10,38	597,83
Consultas	4.600,00	0,78	230,00	1.850,00	0,91	132,14	960,00	0,89	79,09	550,00	1,09	78,57	190,00	1,10	63,33
Total	590.510,63	100,00	34.364,24	202.932,15	100,00	15.923,79	107.451,17	100,00	9.889,13	50.259,00	100,00	7.436,03	17.284,26	100,00	5.761,42

Fonte. Dados primários resultante de revisão de prontuários do Serviço de Transplante Hepático do HC-FMUSP [Informe Pessoal, Amanda Lara, Patrícia C. de Soárez, Ana Marli C. Sartori, Edson Abdalla]

Figura 14. Valor anual médio segundo ano de acompanhamento pós-transplante decorrente de insuficiência hepática aguda, e componente de custo. HC-FMUSP, 2005-2009



8.1.6. CUSTOS DE TRANSPORTE

Os custos diretos do transporte dos pacientes, para receberem assistência médica, foram incluídos quando a análise foi realizada da perspectiva da sociedade.

O valor da passagem foi baseado na tarifa média das capitais cobrada dos usuários em 2008 (R\$1,88). Para os modelos das regiões foi utilizada a média das regiões agrupadas N-NE-CO: 1,88 e S-SE: 2,03. (Quadro 10)

Quadro 10. Tarifa cobrada do usuário por regiões e estados. Brasil, 2008

Regiões	Estados	Valor da passagem
Norte		
	RO	2
	AC	1,9
	AM	2
	RR	1,8
	PA	1,5
	AP	1,95
	TO	1,5
Média		1,81
Nordeste		
	MA	1,7
	PI	1,6
	CE	1,6
	RN	1,85
	PB	1,7
	PE	1,75
	AL	1,8
	SE	1,75
	BA	2
Média		1,75
Centro-Oeste		
	MT	2,05
	MS	2,3
	GO	2
	DF	2
Média		2,09

Sudeste		
	MG	2,1
	ES	1,75
	RJ	2,1
	SP	2,3
Média		2,06
Sul		
	PR	1,9
	SC	1,98
	RS	2,1
Média		1,99

Fonte: Sindicatos e Entidades Regionais. Associação Nacional das Empresas de Transportes Urbanos (NTU)

Os custos específicos de transporte foram estimados conforme tipo de tratamento para hepatite A, como apresentado a seguir.

Caso Ambulatorial

Foi assumido que em:

- Caso de hepatite em crianças até 9 anos: só o acompanhante adulto (mãe) paga o transporte para o atendimento médico: 2 passagens (ida e volta) x 2 consultas médicas = 4 passagens
- Caso de hepatite em crianças e adolescentes 10 a 19 anos: o paciente e o acompanhante pagam as passagens: 2 pessoas x 2 passagens (ida e volta) x 2 consultas médicas = 8 passagens
- Caso de hepatite em adultos com 20 anos ou mais: o paciente vai à consulta sozinho, portanto: 2 passagens (ida e volta) x 2 consultas médicas = 4 passagens

Caso Hospitalizado

O caso de hepatite A hospitalizado tem também tratamento ambulatorial, e portanto, tem os mesmos custos de transporte do caso ambulatorial somado aos custos de transporte durante a hospitalização:

- Crianças e adolescentes até 19 anos hospitalizados, teriam um acompanhante em todos os dias da internação, e portanto, os custos do transporte seriam: custos transporte para tratamento ambulatorial + 2 passagens (ida e volta) para hospitalização do paciente + [2 passagens (ida e volta) do acompanhante x média de permanência hospitalar] = 16 passagens
- Adultos com 20 anos e mais: teriam um acompanhante no dia da internação e no dia da alta, e portanto, os custos do transporte seriam: 4 passagens para tratamento ambulatorial + 2 passagens (ida e volta) para hospitalização do paciente + [2 passagens (ida e volta) x 2 dias (internação e alta)] = (4 + 6) = 10 passagens

Caso Hepatite A transplantado

Durante a hospitalização para a realização do transplante, os custos do transporte:

- Crianças e adolescentes até 19 anos, teriam um acompanhante em todos os dias da internação, e portanto os custos do transporte: 2 passagens x média de permanência hospitalar para transplante hepático (com doador morto) = 30 passagens
- Adultos com 20 anos e mais: teriam um acompanhante no dia da internação e no dia da alta e, portanto, os custos do transporte seriam: 2 passagens do paciente + 4 passagens do acompanhante (ida e volta x 2 dias, internação e alta) = 6 passagens

Seguimento Ambulatorial pós-transplante

Foi assumido que o número de consultas para seguimento ambulatorial do transplantado hepático varia conforme o tempo de seguimento pós transplante, sendo a cada 15 dias no primeiro ano (24 consultas); mensal no segundo (12 consultas); 8 consultas no 3º ano; 7 no 4º ano; e 6 consultas a partir do 5º anos pós transplante.

- Caso de crianças até 9 anos transplantada: só o acompanhante adulto (mãe) paga o transporte para o atendimento médico: 2 passagens (ida e volta) x Número de consultas médicas
 - No 1º ano - 48 passagens
 - No 2º ano - 24 passagens
 - No 3º ano - 16 passagens
 - No 4º ano - 14 passagens
 - A partir do 5º ano - 12 passagens
- Caso de hepatite em crianças e adolescentes 10 a 19 anos: o paciente e o acompanhante pagam as passagens: 2 pessoas x 2 passagens (ida e volta) x Número de consultas médicas

- No 1º ano - 96 passagens
- No 2º ano - 48 passagens
- No 3º ano - 32 passagens
- No 4º ano - 28 passagens
- A partir do 5º ano - 24 passagens
- Caso de hepatite em adultos 20 anos e mais: o paciente vai à consulta sozinho, portanto: 2 passagens (ida e volta) x Número de consultas médicas
 - No 1º ano - 48 passagens
 - No 2º ano - 24 passagens
 - No 3º ano - 16 passagens
 - No 4º ano - 14 passagens
 - A partir do 5º ano - 12 passagens

8.2. CUSTOS INDIRETOS

Os custos indiretos são os custos relacionados à perda de renda e/ou produtividade e à incapacidade e morte de pessoas produtivas resultante da enfermidade. Vale ressaltar que a perda de produção não se restringe apenas ao paciente, mas também as pessoas (cuidadores) que deixam de trabalhar para acompanhar o paciente. Nesta análise, os custos indiretos referem-se à produtividade perdida do próprio paciente e dos cuidadores de menores de 15 anos de idade, resultantes dos casos de hepatite A.

Para cálculo dos custos indiretos foi utilizado o método do capital humano (MCH), abordagem mais antiga, e mais freqüentemente utilizada para estimar os custos indiretos nas avaliações econômicas, que se baseia na teoria econômica neoclássica. (Koopmanschap and Rutten, 1993).

Para operacionalizar o MCH, o tempo perdido do emprego é valorado pela taxa salarial perdida usando valores de mercado para os salários das diversas categorias ocupacionais, quando disponíveis, ou rendimentos médios da população, baseados na idade e sexo, quando os valores dos rendimentos reais estão ausentes. (Rothermich and Pathak, 1999)

Os custos indiretos são quantificados em termos de rendimentos perdidos. A produção perdida é calculada multiplicando-se o número estimado de dias de trabalho perdidos pelo ganho salarial médio diário.

Nesse estudo os custos indiretos foram incluídos quando a análise foi realizada da perspectiva da sociedade. Na sequência são apresentados os custos indiretos em tratamento ambulatorial e hospitalar.

8.2.1 TRATAMENTO AMBULATORIAL

Tempo médio de doença do caso de hepatite A tratado ambulatorialmente

Nos EUA, o doente com hepatite A tratado ambulatorialmente tem afastamento do trabalho por em média 15,5 dias (Berge et al., 2000).

Nesse estudo, assumimos tempo médio de doença de 15 dias para casos de hepatite A tratados ambulatorialmente. No caso de hepatite A em crianças e adolescentes menores de 15 anos (0-14 anos), a mãe seria afastada do trabalho e no caso de ≥ 15 anos, o próprio doente seria afastado do trabalho por um período de 15 dias. O salário foi calculado com base no percentual de mulheres economicamente ativas nas respectivas regiões e faixa etárias. No modelo nacional, para o Brasil como um todo, 72,9% das mulheres na faixa etária de 15-49 anos são economicamente ativas e possuem um valor médio de salário de R\$817,44. Nos modelos regionais, para as regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, 70,8% das mulheres na faixa etária de 15-49 anos são economicamente ativas e possuem um valor médio de salário de R\$742,12. Para as regiões Sul e Sudeste 75,7% das mulheres na faixa etária de 15-49 anos são economicamente ativas e possuem um valor médio de salário de R\$899,51. (Tabelas 28 e 29)

Para se calcular o custo indireto de cada caso de hepatite A em crianças e adolescentes menores de 15 anos (0-14 anos), multiplicou-se o dia de trabalho perdido R\$27,25 (817,44/30) pelo número de dias de afastamento da mãe (15 dias) totalizando R\$408,75 para o país como um todo, R\$371,06 (15*24,75) na região Norte-Nordeste-CentroOeste e R\$449,75 (15 * 29,98) na região Sul-Sudeste. E em seguida foi feita a correção pela população economicamente ativa das mulheres na faixa etária de 15-49 anos.

Para os ≥ 15 anos usou-se o salário total de homens e mulheres por faixa etária e ponderou-se pela população economicamente ativa em cada faixa etária específica.

Tabela 28. População economicamente ativa conforme região de residência, faixa etária e sexo. Brasil, 2008.

Faixa etária	N-NE-CO			S-SE			Brasil		
	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total
10 – 14	15,3	8,3	11,9	9,0	5,8	7,4	12,9	7,3	10,1
15 – 19	60,2	44,5	52,6	62,7	51,2	57,1	61,2	47,2	54,4
20 – 29	94,3	75,8	84,9	94,9	83,1	89,0	94,5	78,8	86,6
30 – 39	96,7	78,2	87,0	96,8	81,4	88,8	96,7	79,6	87,8

40 - 49	94,8	73,6	83,8	94,9	74,7	84,2	94,8	74,1	84,0
50 - 59	87,6	30,4	73,1	83,7	58,0	69,9	85,6	59,1	71,5
60 - 69	64,9	33,7	48,0	58,3	30,9	43,1	61,6	32,3	45,5
70 +	32,4	12,6	21,1	25,4	11,0	16,8	28,9	11,7	18,9
15 - 49		70,8			75,7			72,9	

Fonte: PNAD 2008. Tabulação própria

Tabela 29. Renda mensal de todos os trabalhos segundo região, sexo e faixa etária. Brasil, 2008.

Faixa etária	N-NE-CO			S-SE			Brasil		
	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total	Homens	Mulheres	Total
10 - 14	121,0	112,3	118,0	173,3	134,7	156,8	137,4	121,1	131,3
15 - 19	349,4	270,4	320,3	478,1	408,0	450,5	408,5	337,0	381,3
20 - 29	696,4	601,8	658,6	964,0	761,3	876,5	813,5	676,8	756,9
30 - 39	1043,6	811,5	946,3	1398,5	991,1	1219,2	1201,6	895,3	1070,3
40 - 49	1300,2	957,9	1159,2	1655,4	1076,1	1403,7	1469,9	1017,1	1278,4
50 - 59	1377,8	990,3	1229,0	1776,5	1053,0	1480,5	1576,8	1023,2	1357,1
60 - 69	1153,4	677,2	1012,9	1584,0	967,3	1375,0	1359,8	830,9	1192,2
70 +	977,9	489,8	869,2	1511,6	532,7	1216,0	1207,8	512,7	1027,8
15 - 49		742,12			899,51			817,44	

Fonte: PNAD 2008. Tabulação própria

8.2.2 TRATAMENTO HOSPITALAR

Tempo de doença do caso de hepatite A hospitalizado

Nos EUA, os casos de hepatite A hospitalizados têm afastamento do trabalho por em média 33,2 dias (Berge et al., 2000).

Nesse estudo, assumimos para os casos hospitalizados, tempo de doença = média de permanência hospitalar + 10 dias antes + 10 dias após a alta hospitalar.

Nos menores de 15 anos (0-14 anos), a mãe seria afastada do trabalho e o cálculo da produtividade perdida foi feita com base no salário das mulheres na faixa etária de 15-49 anos, ponderada pela população economicamente ativas.

Por exemplo, nos casos de tratamento hospitalar de crianças de 1-4 anos o cálculo dos custos indiretos foi feita da seguinte forma: (4,74 dias de média de permanência + 10 dias antes + 10 dias após a alta) * R\$27,25 (ganho salarial médio diário)* 72,9% (população economicamente ativa).

Para se calcular a produtividade perdida em virtude do afastamento por hepatite, nos ≥ 15 anos usou-se o salário total de homens e mulheres por faixa etária e ponderou-se pela população economicamente ativa.

As médias de permanência para as hospitalizações por hepatite A, estratificadas por faixa etária e região de residência, foram extraídas do SIH/SUS e são apresentadas na tabela 30.

Tabela 30. Média de permanência (dias) nas hospitalizações por Hepatite A (CID,10 B15.0+B15.9) registrados no SIH/SUS, conforme faixa etária e região de residência. Brasil, 2008

Permanência	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70+	Total
Norte	3,40	3,87	4,17	4,58	4,12	4,28	3,96	5,00	4,93	4,08	5,00	3,40
NE	5,00	4,65	4,67	4,86	4,81	4,21	6,97	6,08	5,07	5,42	5,69	5,00
CO	5,00	7,31	3,85	3,24	4,44	6,57	4,94	5,69	8,00	5,00	4,30	5,00
SE	8,00	5,58	4,30	4,61	4,44	4,98	5,61	6,16	10,79	6,17	8,96	8,00
Sul	7,00	3,42	4,56	4,83	4,35	4,46	5,95	7,43	5,20	9,83	4,82	7,00
N-NE-CO	4,62	4,64	4,38	4,46	4,49	4,58	5,27	5,66	5,42	4,96	5,26	4,62
Sul-SE	7,33	5,04	4,36	4,68	4,41	4,83	5,75	6,62	8,88	7,79	7,15	7,33
Brasil	4,96	4,74	4,37	4,53	4,47	4,67	5,49	6,15	7,05	6,49	6,02	5,11

Fonte: CD AIH 2008

Tempo de doença do caso de hepatite A transplantado (hepatite A e o procedimento cirurgico)

Foi assumido como a soma do tempo de doença do caso de hepatite A hospitalizado somado à média de permanência hospitalar para transplante hepático. A média de permanência para hospitalizações para transplante hepático foi obtida no SIH/DATASUS e é apresentada na Tabela 31.

Tabela 31. Média de permanência por procedimento e região de residência (Procedimentos hospitalares do SUS). Brasil, 2008

Procedimento	Norte	Nordeste	Sudeste	Sul	C.Oeste	Brasil
0505020050 TRANSPLANTE DE FIGADO (ORGAO DE DOADOR FALECIDO)	16,7	9,9	17,3	14	12,4	14,8

Fonte: DATASUS. Disponível on line: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/gruf.def>. Acessado em 21.12.2010

Para recuperação após o transplante hepático, assumimos tempo de afastamento do trabalho de 12 meses (Informe pessoal, Edson Abdala, Serviço de Transplante Hepático, HC-FMUSP). Em caso de criança (<15 anos) transplantada o cuidador seria afastado do trabalho pelo mesmo período). Estudo nos EUA [Ginsberg, 2001] assumiu tempo de afastamento do trabalho de 1,5 ano para o paciente e de 1 ano para o cuidador.

9. RESULTADOS

9.1 ANÁLISE DO CASO BASE NACIONAL UTILIZANDO A VACINA CONTRA HEPATITE A

O seguimento da população e das novas coortes de nascidos vivos, por um período de 24 anos, observou que na ausência do programa de vacinação universal ocorreriam 44.928.495 casos de hepatite A, 1.951 mortes, com a perda de 42.328 anos de vida.

Após o início do programa de vacinação universal ocorreriam 16.336.573 casos de hepatite A (redução de 64%), 800 mortes (redução de 59%), salvando 26.085 anos de vida (redução de 62% dos anos de vida perdidos).

A Tabela 32 fornece uma análise detalhada do número total de casos, mortes, anos de vida perdidos e do custo total (custo de tratamento da doença e do programa de vacinação) que ocorreriam com o programa de vacinação universal e com a continuidade da estratégia atual de vacinação de crianças com maior risco de doença, para o período acumulado de 24 anos, nas duas perspectivas adotadas (sociedade e sistema de saúde). Os custos são apresentados em reais de 2008 e foi adotado o preço da dose de vacina de R\$16,89. Com a adição do valor médio por dose da taxa de desperdício do programa (5%) e da taxa de administração de 1 dólar (R\$2,33 por dose) aos gastos do programa o preço médio do esquema vacinal com 2 doses foi de R\$40,15 / criança, em 2008. Foi assumido que todas as crianças que iniciam a vacinação receberiam o esquema completo com 2 doses, resultando em um custo do programa nacional de vacinação universal, acumulado para todo o período, de R\$2.793.683.894. Com a implantação do programa de vacinação universal, o custo do sistema de saúde relacionado aos custos diretos médicos (seguimento pós transplante, transplantes, internações, consultas médicas, medicação e exames diagnósticos) seriam reduzidos em 62% (de R\$6.918.980.541 para R\$2.620.145.604), e o custo total da sociedade (seguimentos pós transplante, transplantes, internações, consultas médicas, medicação, exames diagnósticos, custos familiares com transporte e custos indiretos de perda de produtividade do cuidador e paciente) se reduziria em 63% (de R\$20.783.185.425 para R\$7.738.684.100).

Tabela 32. Estimativas de impacto da vacinação universal na epidemiologia e custos da hepatite A, na população e coortes de nascidos vivos subsequentes por período de acumulado de 24 anos, segundo perspectiva da análise e estratégia de vacinação, em reais de 2008

Variável	<i>Perspectiva</i>			
	<i>Sociedade</i>		<i>Sistema de Saúde</i>	
	Estratégia atual ¹	Vacinação universal	Estratégia atual ¹	Vacinação Universal
Impacto da doença				
Nº total de casos de hepatite ictericos	44.928.495	16.336.573	44.928.495	16.336.573
Nº de casos evitados		28.591.922		28.591.922
Redução no número de casos, %		64		64
Nº total de mortes	1951	800	1951	800
Nº de mortes evitadas		1.151		1.151
Redução no número de mortes, %		59		59
Nº total de anos de vida perdidos	42.328	16.243	42.328	16.243
Nº de anos de vida ganhos		26.085		26.085
Redução no número de anos de vida perdidos, %		62		62
Custo²				
Custo total de tratamento da doença ³	20.783.185.425	7.738.684.100	6.918.980.541	2.620.145.604
Custo do tratamento evitado		13.044.501.324		4.298.834.937
Redução nos custos da doença, %		63		62
Custo da intervenção ⁴	75.945.737	2.793.683.894	75.945.737	2.793.683.894
Custo incremental da vacinação universal		2.717.738.157		2.717.738.157

Notas:

¹ Estratégia atual: vacinação de pessoas com maior risco de doença grave

² Em reais de 2008

³ É o somatório dos custos de tratamento hospitalar, transplante, consultas médicas, exames diagnósticos e medicação, na perspectiva do sistema de saúde. Na perspectiva da sociedade é o somatório dos custos de seguimento pós transplante, transplante, tratamento hospitalar, consultas médicas, exames diagnósticos, medicação, custos familiares com transporte e custos indiretos (referentes a perda de produtividade do cuidador e paciente).

⁴ Custo da intervenção, no caso da estratégia de vacinação universal, inclui o custo da compra de 2 doses da vacina, custo de administração (R\$ 2,33 por dose) e desperdício de 5% da vacina, assumindo cobertura vacinal de 94%, e assumindo que todas as crianças que iniciam o esquema vacinal recebem as 2 doses recomendadas.

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

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

As razões incrementais de custo por caso evitado, na perspectiva da sociedade e do sistema de saúde, estão apresentadas, respectivamente, nas Tabelas 33 e 34.

Tabela 33. Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por caso evitado do ponto de vista da sociedade, em reais de 2008

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total (casos)	Custo incremental	Efetividade incremental (casos evitados)	Custo-efetividade (Custo incremental/ caso evitado)
Estratégia atual	R\$20.859.131.161	44.928.495			
Vacinação universal	R\$10.532.367.994	16.336.573	R\$10.326.763.167	28.591.922	- R\$361 (Cost-saving)

Tabela 34. Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por caso evitado do ponto de vista do sistema de saúde, em reais de 2008

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total (casos)	Custo incremental	Efetividade incremental (casos evitados)	Custo- efetividade (Custo incremental/ caso evitado)
Estratégia atual	R\$6.994.926.278	44.928.495			
Vacinação universal	R\$5.413.829.498	16.336.573	R\$1.581.096.780	28.591.922	- R\$55 (Cost-saving)

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

Nas Tabelas 35 e 36 estão apresentadas as razões incrementais de custo por morte evitada, na perspectiva da sociedade e do sistema de saúde, respectivamente.

Tabela 35. Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por morte evitada do ponto de vista da sociedade, em reais de 2008

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total (mortes)	Custo incremental	Efetividade incremental (mortes evitadas)	Custo- efetividade (Custo incremental/ morte evitada)
Estratégia atual	R\$20.859.131.161	1.951			
Vacinação universal	R\$10.532.367.994	800	R\$10.326.763.167	1.151	- R\$8.973.861 (Cost-saving)

Tabela 36. Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por morte evitada do ponto de vista do sistema de saúde, em reais de 2008

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total (mortes)	Custo incremental	Efetividade incremental (mortes evitadas)	Custo- efetividade (Custo incremental/ morte evitada)
Estratégia atual	R\$6.994.926.278	1.951			
Vacinação universal	R\$5.413.829.498	800	R\$1.581.096.780	1.151	-R\$1.373.958 (Cost-saving)

De forma semelhante aos desfechos casos evitados e mortes evitadas, foi conduzido o cálculo da razão incremental para a medida de desfecho anos de vidas salvos.

As razões incrementais de custo por ano de vida salvo, na perspectiva da sociedade e do sistema de saúde, estão apresentadas, respectivamente, nas Tabelas 37 e 38.

Tabela 37. Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por ano de vida salvo do ponto de vista da sociedade, em reais de 2008

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total (anos de vida perdidos)	Custo incremental	Efetividade incremental (anos de vida salvos)	Custo- efetividade (Custo incremental/ ano de vida salvo)
Estratégia atual	R\$20.859.131.161	42.328			
Vacinação universal	R\$10.532.367.994	16.243	R\$10.326.763.167	26.085	-R\$395.883 (Cost-saving)

Tabela 38. Resultado da análise de custo-efetividade do caso base para o custo por ano de vida salvo do ponto de vista do sistema de saúde, em reais de 2008

Intervenção	Custo total	Efetividade: Desfecho total (anos de vida perdidos)	Custo incremental	Efetividade incremental (anos de vida salvos)	Custo- efetividade (Custo incremental/ ano de vida salvo)
Estratégia atual	R\$6.994.926.278	42.328			
Vacinação Universal	R\$5.413.829.498	16.243	R\$1.581.096.780	26.085	-R\$60.612 (Cost-saving)

O resumo dos resultados da análise do caso base, sem desconto e com desconto de 5% de custos e benefícios, em cada uma das perspectivas, está apresentado na Tabela 39.

Tabela 39. Resultados da análise de custo-efetividade do caso base para as razões de custo-efetividade incrementais nas duas perspectivas, em reais de 2008

<i>Razões de Custo-efetividade Incrementais</i>	<i>Perspectivas</i>	
	<i>Sociedade</i>	<i>Sistema de Saúde</i>
<i>Caso base Sem desconto</i>		
Custo/caso evitado	Cost-saving	Cost-saving
Custo/morte evitada	Cost-saving	Cost-saving
Custo/ano de vida salvo	Cost-saving	Cost-saving
<i>Com desconto de 5% de custos e benefícios</i>		
Custo/caso evitado	Cost-saving	Cost-saving
Custo/morte evitada	Cost-saving	Cost-saving
Custo/ano de vida salvo	Cost-saving	Cost-saving

Pelo critério da OMS, uma intervenção pode ser considerada custo-efetiva, quando a RCEI por DALY evitado é até 3 vezes o valor do PIB per capita, quando a RCEI por DALY evitado é de 1 vez o valor do PIB per capita, a intervenção é considerada muito custo efetiva; e quando a RCEI é maior que 3 vezes o PIB, a intervenção não é custo efetiva [WHO, 2002]. Considerando o PIB per capita do Brasil, em 2008, de R\$15.240 (ou US\$6,541) [Banco Central do Brasil] uma intervenção que custasse até R\$45.720 (3* R\$15.240) seria considerada custo-efetiva. Utilizando o custo por ano de vida salvo (-R\$395.883 - R\$60.612) como a RCEI de comparação, a vacinação universal contra hepatite A, ao preço de R\$ 16,89 por dose da vacina, pode ser considerada uma intervenção mais do que custo-efetiva. A vacinação universal contra hepatite A no segundo ano de vida é “cost-saving” (econômica) ou seja, mais efetiva e mais barata que a atual estratégia de vacinação de indivíduos de maior risco.

9.2 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE

Dos 8 parâmetros variados (Tabela 40), as razões de custo-efetividade incrementais foram mais sensíveis à variação na incidência de doença, observada na variação do percentual de casos ictericos e aos custos da dose de vacina e custos do tratamento ambulatorial do caso agudo. Quando o percentual de ictericos entre os casos infectados foi variado para valores mais baixos, onde somente 10% dos casos ictericos receberiam assistência à saúde, a estratégia de vacinação universal deixa de ser cost-saving e passa a ser não custo-efetiva nas duas perspectivas de análise.

Variações no preço da dose de vacina provocaram um aumento aproximado de 150% a 200% na RCEI, quando a análise é feita do ponto e vista do sistema de saúde. Quando foram adotados os valores mais altos (+150%) a estratégia deixa de ser custo-efetiva. Mas, ao preço atual da dose de vacina (R\$24,35) a estratégia de vacinação universal com duas doses continua cost-saving.

A RCEI apresentou sensibilidade às variações nos custos ambulatoriais quando a análise foi feita da perspectiva do sistema de saúde. O uso de custos 50% inferiores provocou uma variação de 150%, enquanto que custos 75% inferiores provocou uma variação aproximada de 230% na RCEI final.

Mudanças nos percentuais de cobertura efetiva da vacina, tratamento hospitalar e transplante, bem como nos custos de transplante e seguimento pós-transplante e taxas de desconto não apresentaram nenhum impacto na RCEI.

Tabela 40. Resultados das análises de sensibilidade na razão de custo por ano de vida salvo nas perspectivas da Sociedade e do Sistema de Saúde

Análises de sensibilidade	Custo por ano de vida salvo¹ (variação % em relação ao caso base)	
	Sociedade	Sistema de Saúde
Univariadas		
% Ictéricos		
Baixíssimo (-90%)	52.465 (não custo-efetiva)	86.899 (não custo-efetiva)
Muito baixo (-80%)	2.648 (custo-efetiva)	70.589 (não custo-efetiva)
Mais baixo (-75%)	Cost-saving	62.314 (não custo-efetiva)
Baixo (-50%)	Cost-saving	27.854 (custo-efetiva)
Caso base	Cost-saving	Cost-saving
% Hospitalização²		
Muito baixo (-75%)	Cost-saving	Cost-saving
Baixo (-50%)	Cost-saving	Cost-saving
Caso base	Cost-saving	Cost-saving
% Transplante²		
Muito baixo (-75%)	Cost-saving	Cost-saving
Baixo (-50%)	Cost-saving	Cost-saving
Caso base	Cost-saving	Cost-saving
Custo da dose de vacina		
Caso-base	Cost-saving	Cost-saving
R\$ 24,35 ³ (+50%)	Cost-saving	Cost-saving
Muito alto (+100%)	Cost-saving	31.451 (custo-efetiva)
Altíssimo (+150%)	Cost-saving	77.482 (não custo-efetiva)
Custos ambulatoriais		
Muito baixo (-75%)	Cost-saving	62.314 (não custo-efetiva)
Baixo (-50%)	Cost-saving	21.338 (custo-efetiva)
Caso base (R\$32,43)	Cost-saving	Cost-saving
Taxa de desconto⁴		
Caso base 0%	Cost-saving	Cost-saving
Alto 3%	Cost-saving	Cost-saving
Muito alto 5%	Cost-saving	Cost-saving
Altíssimo 10%	Cost-saving	Cost-saving
Bivariadas		
Cobertura efetiva⁵		
Baixo	Cost-saving	Cost-saving
Caso base	Cost-saving	Cost-saving
Alto	Cost-saving	Cost-saving
Custos de transplante e seguimento pós-transplante		
Baixo	Cost-saving	Cost-saving
Caso base	Cost-saving	Cost-saving

¹ Em reais de 2008.

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

³ Preço atual da dose de vacina.

⁴ Desconto de custos e benefícios.

⁵ Cobertura efetiva é o produto da multiplicação de dois fatores (cobertura e eficácia vacinal). Baixo: 75% (90% de cobertura e 84% de eficácia). Caso base: 85% (94% de cobertura e 90% de eficácia); Alto: 90% (95% de cobertura e 95% de eficácia)

10. PROGRAMA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES

O Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1975 pela Lei 6.259 de 30/10/1975 e Decreto 78.231 de 30/12/1976, é responsável pela organização da política nacional de vacinação da população brasileira, contra doenças imunopreveníveis por vacinas.

O Brasil, por meio do SUS, é o país que oferece o maior número de vacinas de forma gratuita, aos grupos populacionais alvo, com calendário definido para as crianças, adolescentes, adultos e idosos, sendo ofertados, atualmente, 43 imunobiológicos protegendo a população contra inúmeras doenças transmissíveis.

Segundo inquérito nacional das hepatites virais, a estimativa da prevalência para a exposição à infecção pelo VHA, referente ao conjunto das capitais do Brasil, foi de 39,5% (IC 95% 36,5%-42,5%). O percentual de expostos ao VHA na faixa etária de 5 a 9 anos foi de 27,0% (IC 95% 23,5%-30,5%) e de 44,1% (IC 40,4%-47,8%) para o grupo de 10 a 19 anos. Os resultados indicam associação inversa entre o nível socioeconômico e a prevalência de anti-HAV total, bem como a redução das prevalências nas faixas etárias de crianças e adolescentes, implicando um aumento do número de indivíduos suscetíveis à doença.

No período de 1999 a 2010 foram confirmados no Sinan 130.354 casos de hepatite A, sendo a maior parte deles notificados nas Regiões Nordeste (31,2%) e Norte (22,6%). Em relação às taxas de incidência, verifica-se queda no País desde 2006, e para as regiões, observa-se a mesma tendência. Em 2009, o País registrou uma taxa de 5,6 casos por 100 mil habitantes e que apenas oito estados (Ceará, Rio Grande do Sul, Paraná, Minas Gerais, Rio de Janeiro, Santa Catarina, Espírito Santo e São Paulo) apresentaram taxas abaixo desse patamar.

Em 2013, com o intuito de ampliar esta proteção, o Ministério da Saúde (MS) pretende incluir as vacinas de varicela e hepatite A no calendário básico de vacinação da criança.

Para que ocorra a introdução destas novas vacinas é necessário levar em consideração aspectos importantes como a redução dos custos dos imunobiológicos, logística operacional (armazenamento, transporte, seringas e agulhas), eficácia dos insumos além do custo-benefício desses produtos. Portanto, estudos de avaliação econômica em saúde têm apoiado diretamente a tomada de decisão, demonstrando transparência, perspectivas econômicas e epidemiológicas, promovendo assim a eficiência e equidade. Obedecendo a tais prerrogativas. Foram encomendados e apresentados os estudos de custo-efetividade das vacinas de varicela e hepatite A.

Faz-se necessário, também, considerar que com as recentes introduções de novas vacinas nos calendários de vacinação do PNI, a rede de frio encontra-se no seu limite da capacidade instalada, em todos os níveis, de modo que há a necessidade de uma avaliação e readequação dessa rede. Desde 2007, com o Plano de Aceleração do Crescimento (PAC) da Saúde, denominado de MAIS SAÚDE, o Ministério da Saúde colocou em seu plano de investimento a reestruturação desta rede como uma ação prioritária. Em 2012, a Secretária de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde está ampliando esta estruturação, repassando recursos para estados e municípios ampliarem a sua capacidade de armazenamento dos imunobiológicos em todas as esferas de gestão.

Para a introdução da vacina de Hepatite A haverá a necessidade de previsão de recursos adicionais no orçamento de 2013. Acrescenta-se ainda todo o custo de logística necessário para a implantação desta vacina (transporte, seringas, agulhas, distribuição e armazenamento). O esquema proposto será de duas doses (12 e 18 meses de idade).

Estimativa do custo de implantação da vacina Hepatite A

Imunobiológico	Memória de cálculo	Esquema/ doses	Esquema/ doses		Total de doses	Custo total estimado
Hepatite A	Pop 1 ano	2.880.069	2	5.760.138	6.120.000	R\$ 149.022.000
	CRIE todas as faixas (estimativa de distribuição)	-	-	60.000		
	Total Parcial			5.820.138		
	Reserva técnica	5%		291.007		
	Total			6.111.145		

Fonte: Estimativa IBGE – Censo 2010

Custos estimados com base em valores de aquisição referente a 2012 (R\$ 24,35)

Reitera-se que as medidas de prevenção e controle adotadas contra a varicela e hepatite A, como as ações de educação em saúde para população, melhoria do saneamento básico, orientação das creches, pré-escolas, instituições fechadas entre outras, não são substituídas pela vacinação.

11. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

A partir do exposto, os membros da CONITEC, presentes na 7ª reunião ordinária do plenário do dia 02/08/2012, recomendaram a incorporação da vacina de hepatite A no calendário básico de vacinação da criança.

12. CONSULTA PÚBLICA

Durante o período de realização da consulta pública, foi recebida apenas 1(uma) contribuição da empresa GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA, detentora do registro da vacina no Brasil, que se mostrou disposta a contribuir para melhoria da política de acesso a vacinas no país:

“...Tais informações são relevantes no que tange à intenção e prática da GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA em fornecer a vacina adsorvida hepatite A (inativada) dentro de um processo global de flexibilização de preços e política de acesso à população aos produtos da empresa. Muito mais do que fornecer vacinas, a GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA busca iniciativas de transferência de tecnologia e conhecimento para que o governo brasileiro tenha autonomia na produção de vacinas consideradas prioritárias para a saúde pública da população brasileira. Finalmente reconhecemos que o acesso à saúde é um dos desafios sociais mais prementes no mundo. Por isso, a empresa GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA tem se empenhado em aumentar o acesso a vacinas no Brasil, alinhado à sua política global. Portanto, a GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA está fortemente disposta a debater possibilidades que ajudem a viabilizar a incorporação da vacina adsorvida hepatite A (inativada), através de Parcerias de Desenvolvimento Produtivo (PDP), objetivando inclusão da tecnologia no calendário básico de vacinação do Sistema Único de Saúde.”

13. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 8ª reunião do plenário do dia 06/09/2012, por unanimidade, ratificaram a decisão de recomendar a incorporação da vacina de hepatite A na rotina do Programa Nacional de Imunização.

O Conselho Nacional de Saúde se absteve de votar conforme posição acordada pelo seu plenário.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 20/2012.

14. DECISÃO

PORTARIA SCTIE-MS N.º 2 de 18 de janeiro de 2013.

Torna pública a decisão de incorporar a vacina de hepatite A na rotina do Programa Nacional de Imunização do Sistema Único de Saúde (SUS).

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve que:

Art. 1º Fica incorporado no SUS a vacina de hepatite A na rotina do Programa Nacional de Imunização.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 14, de 21 de janeiro de 2013, pág. 69.

15. REFERÊNCIAS

- Ministério da Saúde. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. Brasil, 2010.
- US Department of Labor. *US Labor statistics data* [Online]. [Accessed 01.03.2011].
2000. Hepatitis A vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 75, 38-44.
2009. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 84, 405-19.
- ABARCA, K., IBANEZ, I., PERRET, C., VIAL, P. & ZINSOU, J. A. 2008. Immunogenicity, safety, and interchangeability of two inactivated hepatitis A vaccines in Chilean children. *Int J Infect Dis*, 12, 270-7.
- AMAKU, M., COUTINHO, F. A., AZEVEDO, R. S., BURATTINI, M. N., LOPEZ, L. F. & MASSAD, E. 2003. Vaccination against rubella: analysis of the temporal evolution of the age-dependent force of infection and the effects of different contact patterns. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 67, 051907.
- AMAKU, M. A., RS 2010. Estimating the true incidence of rubella. *Mathematical Population Studies*, 17, 91-100.
- ANDERSON, R. 2010. Systematic reviews of economic evaluations: utility or futility? *Health Econ*, 19, 350-64.
- ANONYCHUK, A. M., TRICCO, A. C., BAUCH, C. T., PHAM, B., GILCA, V., DUVAL, B., JOHN-BAPTISTE, A., WOO, G. & KRAHN, M. 2008. Cost-effectiveness analyses of hepatitis A vaccine: a systematic review to explore the effect of methodological quality on the economic attractiveness of vaccination strategies. *Pharmacoeconomics*, 26, 17-32.
- ARMSTRONG, G. L. & BELL, B. P. 2002. Hepatitis A virus infections in the United States: model-based estimates and implications for childhood immunization. *Pediatrics*, 109, 839-45.
- ARMSTRONG, G. L., BILLAH, K., REIN, D. B., HICKS, K. A., WIRTH, K. E. & BELL, B. P. 2007. The economics of routine childhood hepatitis A immunization in the United States: the impact of herd immunity. *Pediatrics*, 119, e22-9.
- AZEKA E, A. J. J., FERNANDES PMP, NAHAS WC, FIORELLI AI, TANNURI U, CRISTOFANI LM, CAIERO MT, DULLEY FL, PAGGIARO AO, BACHELLA T. 2009. Registry of Hospital das Clínicas of the University of São Paulo Medical School: first official solid organ and tissue transplantation report - 2008. *Clinics (Sao Paulo)*, 64, 127-34.
- BARBIERI, M., DRUMMOND, M., RUTTEN, F., COOK, J., GLICK, H. A., LIS, J., REED, S. D., SCULPHER, M. & SEVERENS, J. L. 2010. What do international pharmacoeconomic guidelines say about economic data transferability? *Value Health*, 13, 1028-37.
- BERGE, J. J., DRENNAN, D. P., JACOBS, R. J., JAKINS, A., MEYERHOFF, A. S., STUBBLEFIELD, W. & WEINBERG, M. 2000. The cost of hepatitis A infections in American adolescents and adults in 1997. *Hepatology*, 31, 469-73.
- BERNAL, W., AUZINGER, G., DHAWAN, A. & WENDON, J. 2010. Acute liver failure. *Lancet*, 376, 190-201.
- BOS, J. M., ALPHEN, L. & POSTMA, M. J. 2002. The use of modeling in the economic evaluation of vaccines. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2, 443-55.
- BOVIER, P. A. 2008. Epaxal: a virosomal vaccine to prevent hepatitis A infection. *Expert Rev Vaccines*, 7, 1141-50.
- BOVIER, P. A., BOCK, J., EBENGO, T. F., FROSNER, G., GLAUS, J., HERZOG, C. & LOUTAN, L. 2010. Predicted 30-year protection after vaccination with an aluminum-free virosomal hepatitis A vaccine. *J Med Virol*, 82, 1629-34.
- CHODICK, G., HEYMANN, A. D., ASHKENAZI, S., KOKIA, E. & SHALEV, V. 2008. Long-term trends in hepatitis A incidence following the inclusion of Hepatitis A vaccine in the routine nationwide immunization program. *J Viral Hepat*, 15 Suppl 2, 62-5.
- CIOCCA, M., MOREIRA-SILVA, S. F., ALEGRIA, S., GALOPPO, M. C., RUTTAMAN, R., PORTA, G., DA SILVERA, T. R., RUBIO, P., MACIAS, M., CERVANTES, Y., AVILA-AGUERO, M. L., CLEMENS, S. A., CLEMENS, R. & WEIL, J. 2007. Hepatitis A as an etiologic agent of acute liver failure in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*, 26, 711-5.
- DAGAN, R., LEVENTHAL, A., ANIS, E., SLATER, P., ASHUR, Y. & SHOVAL, D. 2005. Incidence of hepatitis A in Israel following universal immunization of toddlers. *JAMA*, 294, 202-10.

- DAS, A. 1999. An economic analysis of different strategies of immunization against hepatitis A virus in developed countries. *Hepatology*, 29, 548-52.
- DE ALENCAR XIMENES, R. A., MARTELLI, C. M., MERCHAN-HAMANN, E., MONTARROYOS, U. R., BRAGA, M. C., DE LIMA, M. L., CARDOSO, M. R., TURCHI, M. D., COSTA, M. A., DE ALENCAR, L. C., MOREIRA, R. C., FIGUEIREDO, G. M. & PEREIRA, L. M. 2008. Multilevel analysis of hepatitis A infection in children and adolescents: a household survey in the Northeast and Central-west regions of Brazil. *Int J Epidemiol*, 37, 852-61.
- DE ALMEIDA, L. M., AMAKU, M., AZEVEDO, R. S., CAIRNCROSS, S. & MASSAD, E. 2002. The intensity of transmission of hepatitis A and heterogeneities in socio-environmental risk factors in Rio de Janeiro, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 96, 605-10.
- DOMINGUEZ, A., OVIEDO, M., CARMONA, G., JANSA, J. M., BORRAS, E., SALLERAS, L. & PLASENCIA, A. 2008. Epidemiology of hepatitis A before and after the introduction of a universal vaccination programme in Catalonia, Spain. *J Viral Hepat*, 15 Suppl 2, 51-6.
- DRUMMOND M, P. F. 2001. Transferability of economic evaluation results
In: DRUMMOND M, M. (ed.) *Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice*. Oxford: Oxford University Press.
- ELLIS, A., RUTTIMANN, R. W., JACOBS, R. J., MEYERHOFF, A. S. & INNIS, B. L. 2007. Cost-effectiveness of childhood hepatitis A vaccination in Argentina: a second dose is warranted. *Rev Panam Salud Publica*, 21, 345-56.
- FARIDI, M. M., SHAH, N., GHOSH, T. K., SANKARANARAYANAN, V. S., ARANKALLE, V., AGGARWAL, A., SATHIYASEKARAN, M., BHATTACHARYA, N., VASANTHI, T., CHATTERJEE, S., CHOUDHURY, J. & MITRA, M. 2009. Immunogenicity and safety of live attenuated hepatitis A vaccine: a multicentric study. *Indian Pediatr*, 46, 29-34.
- FERREIRA, C. T., VIEIRA, S. M., KIELING, C. O. & SILVEIRA, T. R. 2008. Hepatitis A acute liver failure: follow-up of paediatric patients in southern Brazil. *J Viral Hepat*, 15 Suppl 2, 66-8.
- FIORE AE, F. S., BELL BP 2008. Hepatitis A Vaccine. In: PLOTKIN S, O. W., OFFIT P. (ed.) *Vaccines. 5th ed.* Saunders Elsevier.
- FIORE, A. E., WASLEY, A. & BELL, B. P. 2006. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 55, 1-23.
- FISENKA, E. G., GERMANOVICH, F. A., GLINSKAYA, I. N., LYABIS, O. I. & RASULI, A. M. 2008. Effectiveness of universal hepatitis A immunization of children in Minsk City, Belarus: four-year follow-up. *J Viral Hepat*, 15 Suppl 2, 57-61.
- FITZSIMONS, D., HENDRICKX, G., VORSTERS, A. & VAN DAMME, P. 2010. Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. *Vaccine*, 28, 583-8.
- GINSBER, G. M., SLATER, P. E. & SHOVAL, D. 2001. Cost-benefit analysis of a nationwide infant immunization programme against hepatitis A in an area of intermediate endemicity. *J Hepatol*, 34, 92-9.
- GRIFFITHS, D. 1974. A catalytic model of infection for measles. *Applied Statistics*, 23, 330-339.
- HAMMITT, L. L., BULKOW, L., HENNESSY, T. W., ZANIS, C., SNOWBALL, M., WILLIAMS, J. L., BELL, B. P. & MCMAHON, B. J. 2008. Persistence of antibody to hepatitis A virus 10 years after vaccination among children and adults. *J Infect Dis*, 198, 1776-82.
- HENDRICKX, G., VAN HERCK, K., VORSTERS, A., WIERSMA, S., SHAPIRO, C., ANDRUS, J. K., ROPERO, A. M., SHOVAL, D., WARD, W. & VAN DAMME, P. 2008. Has the time come to control hepatitis A globally? Matching prevention to the changing epidemiology. *J Viral Hepat*, 15 Suppl 2, 1-15.
- JACOBS, R. J., GREENBERG, D. P., KOFF, R. S., SAAB, S. & MEYERHOFF, A. S. 2003. Regional variation in the cost effectiveness of childhood hepatitis A immunization. *Pediatr Infect Dis J*, 22, 904-14.
- JACOBS, R. J., MARGOLIS, H. S. & COLEMAN, P. J. 2000. The cost-effectiveness of adolescent hepatitis A vaccination in states with the highest disease rates. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 154, 763-70.
- JACOBSEN, K. 2009. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
- JIANG, W. P., CHEN, J. T., WANG, X., WANG, Y. L., LIU, Y., CHEN, W. Y., XU, W. G., QIU, Y. Z. & YIN, W. D. 2008. Immunogenicity and safety of three consecutive lots of a new preservative-free inactivated hepatitis A vaccine (Healive): a double-blind, randomized and controlled trial. *Vaccine*, 26, 2297-301.
- KH., J. 2009. The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review. Geneva, Switzerland: World Health Organization.

- KOOPMANSCHAP, M. A. & RUTTEN, F. F. 1993. Indirect costs in economic studies: confronting the confusion. *Pharmacoeconomics*, 4, 446-54.
- KOSLAP-PETRACO, M. B., SHUB, M. & JUDELSON, R. 2008. Hepatitis A: disease burden and current childhood vaccination strategies in the United States. *J Pediatr Health Care*, 22, 3-11.
- LOPEZ, E., DEBBAG, R., COUDEVILLE, L., BARON-PAPILLON, F. & ARMONI, J. 2007. The cost-effectiveness of universal vaccination of children against hepatitis A in Argentina: results of a dynamic health-economic analysis. *J Gastroenterol*, 42, 152-60.
- LOPEZ, E. L., CONTRINI, M. M., MISTCHENKO, A. & DEBBAG, R. 2010. Long-term immunity after two doses of inactivated hepatitis A vaccine, in Argentinean children. *Pediatr Infect Dis J*, 29, 568-70.
- MS/SVS Programa Nacional de Imunizações. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs). 3^a ed. Brasília, DF. 2006. Available at http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/livro_cries_3ed.pdf. Accessed 12 July 2010.
- MS/SVS 2009. Guia de Vigilância Epidemiológica. In: EPIDEMIOLOGICA, S. D. V. E. S. D. D. V. (ed.) 7a ed. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde.
- NOTHDURFT, H. D. 2008. Hepatitis A vaccines. *Expert Rev Vaccines*, 7, 535-45.
- PIGNONE, M., SAHA, S., HOERGER, T., LOHR, K. N., TEUTSCH, S. & MANDELBLATT, J. 2005. Challenges in systematic reviews of economic analyses. *Ann Intern Med*, 142, 1073-9.
- PORTELA, M. P., NERI, E. D., FONTELES, M. M., GARCIA, J. H. & FERNANDES, M. E. 2010. [Cost of liver transplantation at a university hospital of Brazil.]. *Rev Assoc Med Bras*, 56, 322-6.
- QUEZADA, A., BARON-PAPILLON, F., COUDEVILLE, L. & MAGGI, L. 2008. Universal vaccination of children against hepatitis A in Chile: a cost-effectiveness study. *Rev Panam Salud Publica*, 23, 303-12.
- REIN, D. B., HICKS, K. A., WIRTH, K. E., BILLAH, K., FINELLI, L., FIORE, A. E., HOERGER, T. J., BELL, B. P. & ARMSTRONG, G. L. 2007. Cost-effectiveness of routine childhood vaccination for hepatitis A in the United States. *Pediatrics*, 119, e12-21.
- RH., H. 1999. Cost implications of human organ and tissue transplantation, an update 1999. Seattle: Milliman & Robertson, Inc.
- ROTHERMICH, E. A. & PATHAK, D. S. 1999. Productivity-cost controversies in cost-effectiveness analysis: review and research agenda. *Clin Ther*, 21, 255-67.
- SAMANDARI, T., BELL, B. P. & ARMSTRONG, G. L. 2004. Quantifying the impact of hepatitis A immunization in the United States, 1995-2001. *Vaccine*, 22, 4342-50.
- SANTOS DMC, M. J., PACHECO MOREIRA LF, ARAUJO CCV, OLIVEIRA BCEPD, LAGO BV, PINTO MA, PAULA VS 2009. Fulminant hepatitis failure in adults and children from a public hospital in Rio de Janeiro, Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 13, 323-9.
- SCULPHER, M. J., PANG, F. S., MANCA, A., DRUMMOND, M. F., GOLDBERGER, S., URDAHL, H., DAVIES, L. M. & EASTWOOD, A. 2004. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare: a review and case studies. *Health Technol Assess*, 8, iii-iv, 1-192.
- SHOUVAL, D. 2011. The immunological basis for immunization series: module 18: hepatitis A. Geneva: World Health Organization.
- SILVA LM, S. E., ARREBOLA TM, JESUS GA. 2009. Ocorrência de um surto de hepatite A em três bairros do município de Vitória (ES) e sua relação com a qualidade da água de consumo humano. *Ciência & Saúde Coletiva*, 14, 2163-7.
- TAUIL MC, F. P., ABREU MDF, LIMA HCAV, NÓBREGA AA. 2010. Surto de hepatite A em área urbana de Luziânia, estado de Goiás, 2009. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 43, 740-2.
- TEMTE, J. L. 2006. Should all children be immunised against hepatitis A? *BMJ*, 332, 715-8.
- TJON, G. M., COUTINHO, R. A., VAN DEN HOEK, A., ESMAN, S., WIJKMANS, C. J., HOEBE, C. J., WOLTERS, B., SWAAN, C., GESKUS, R. B., DUKERS, N. & BRUISTEN, S. M. 2006. High and persistent excretion of hepatitis A virus in immunocompetent patients. *J Med Virol*, 78, 1398-405.
- TONG, M. J., EL-FARRA, N. S. & GREW, M. I. 1995. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. *J Infect Dis*, 171 Suppl 1, S15-8.
- TSOU, T. P., LIU, C. C., HUANG, J. J., TSAI, K. J. & CHANG, H. F. 2011. Change in hepatitis A epidemiology after vaccinating high risk children in Taiwan, 1995-2008. *Vaccine*, 29, 2956-61.
- VACCHINO, M. N. 2008. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *J Viral Hepat*, 15 Suppl 2, 47-50.

- VALENZUELA, M. T., JACOBS, R. J., ARTEAGA, O., NAVARRETE, M. S., MEYERHOFF, A. S. & INNIS, B. L. 2005. Cost-effectiveness of universal childhood hepatitis A vaccination in Chile. *Vaccine*, 23, 4110-9.
- VAN DAMME, P., BANATVALA, J., FAY, O., IWARSON, S., MCMAHON, B., VAN HERCK, K., SHOUVAL, D., BONANNI, P., CONNOR, B., COOKSLEY, G., LEROUX-ROELS, G. & VON SONNENBURG, F. 2003. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *Lancet*, 362, 1065-71.
- VAN DAMME, P., THOELEN, S., CRAMM, M., DE GROOTE, K., SAFARY, A. & MEHEUS, A. 1994. Inactivated hepatitis A vaccine: reactogenicity, immunogenicity, and long-term antibody persistence. *J Med Virol*, 44, 446-51.
- VIANA CFG, R. T., CAVALCANTE FP, VALENÇA JR JT, COELHO GR, GARCIA JHP 2008. Liver transplantation for acute liver failure - a 5 years experience. *Arquivos de Gastroenterologia*, 45, 192-4.
- VITRAL, C. L., GASPAR, A. M. & SOUTO, F. J. 2006. Epidemiological pattern and mortality rates for hepatitis A in Brazil, 1980-2002--a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 101, 119-27.
- VITRAL, C. L., YOSHIDA, C. F., LEMOS, E. R., TEIXEIRA, C. S. & GASPAR, A. M. 1998. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A in children and adolescents from Rio de Janeiro, Brazil, 1978 and 1995. Relationship of prevalence to environmental factors. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 93, 1-5.
- VOGT, T. M., WISE, M. E., BELL, B. P. & FINELLI, L. 2008. Declining hepatitis A mortality in the United States during the era of hepatitis A vaccination. *J Infect Dis*, 197, 1282-8.
- WELTE, R., FEENSTRA, T., JAGER, H. & LEIDL, R. 2004. A decision chart for assessing and improving the transferability of economic evaluation results between countries. *Pharmacoeconomics*, 22, 857-76.
- WHO 2000. Hepatitis A vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 75, 38-44.
- WIEDERMANN, G., AMBROSCH, F., ANDRE, F. E., D'HONDT, E., DELEM, A. & SAFARY, A. 1992. Persistence of vaccine-induced antibody to hepatitis A virus. *Vaccine*, 10 Suppl 1, S129-31.
- XIMENES, R. A., PEREIRA, L. M., MARTELLI, C. M., MERCHAN-HAMANN, E., STEIN, A. T., FIGUEIREDO, G. M., BRAGA, M. C., MONTARROYOS, U. R., BRASIL, L. M., TURCHI, M. D., FONSECA, J. C., LIMA, M. L., ALENCAR, L. C., COSTA, M., CORAL, G., MOREIRA, R. C. & CARDOSO, M. R. 2010. Methodology of a nationwide cross-sectional survey of prevalence and epidemiological patterns of hepatitis A, B and C infection in Brazil. *Cad Saude Publica*, 26, 1693-704.
- ZAHDI, M. R., MALUF, I., JR. & MALUF, E. M. 2009. Hepatitis A: the costs and benefits of the disease prevention by vaccine, Parana, Brazil. *Braz J Infect Dis*, 13, 257-61.
- ZHOU, F., SHEFER, A., WEINBAUM, C., MCCAULEY, M. & KONG, Y. 2007. Impact of hepatitis A vaccination on health care utilization in the United States, 1996-2004. *Vaccine*, 25, 3581-7.
- ZHUANG, G. H., PAN, X. J. & WANG, X. L. 2008. A cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in China. *Vaccine*, 26, 4608-16.