

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA

BRÁULIO DOS SANTOS JR.

**ANÁLISE ECONÔMICA DE DUAS ESTRATÉGIAS DE
VACINAÇÃO UNIVERSAL INFANTIL PARA A HEPATITE A
NO BRASIL**

Rio de Janeiro

2014

BRÁULIO DOS SANTOS JR.

**ANÁLISE ECONÔMICA DE DUAS ESTRATÉGIAS DE
VACINAÇÃO UNIVERSAL INFANTIL PARA A HEPATITE A
NO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Instituto Nacional de Cardiologia como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre Profissional em Avaliação de Tecnologias em Saúde.

Orientador: Bernardo Rangel Tura

Rio de Janeiro

2014

RESUMO

A hepatite A é uma doença aguda causada por um vírus da família *Picornaviridae*, transmitida predominantemente por via fecal-oral. Em crianças a infecção é tipicamente assintomática. Raramente pode evoluir com insuficiência hepática; nesse caso, pode resultar em mortalidade e custos substanciais. O estabelecimento de programas de vacinação universal é recomendado em países com endemicidade intermediária (como o Brasil). Para a vacina com vírus inativados, geralmente são recomendadas duas doses, apesar da experiência favorável de alguns países com programas de vacinação com uma dose. O objetivo deste estudo é avaliar a custo-utilidade da aplicação de três estratégias na população brasileira: a. ausência de vacinação para a hepatite A; b. um programa de vacinação infantil universal com uma dose e c. um programa de vacinação infantil universal com duas doses. O desfecho analisado foram os anos de vida ajustados pela qualidade de vida (QALY). A perspectiva é a do Sistema Único de Saúde como comprador de serviços, o ano base é 2010 e o horizonte temporal de 25 anos. Aplicou-se uma taxa de desconto de 5% ao ano para os custos e consequências. Foi utilizada uma cadeia de Markov com 150 ciclos de 2 meses de duração e nove estados: três referentes à suscetibilidade (susceptível, imune por infecção e imune pela vacina), quatro referentes ao quadro clínico da infecção (infecção assintomática, infecção sintomática tratada ambulatorialmente, infecção sintomática sem insuficiência hepática que requer internação e hepatite fulminante), o estado pós-transplante hepático e a morte. Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística (por meio de simulação de Monte Carlo). O modelo foi aplicado a todo o território nacional e, separadamente, a cada macrorregião. Em relação à observação, a estratégia de uma dose de vacina apresentou razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$167.943,41/QALY e a de duas doses, R\$199.893,45/QALY. Na análise por região, as estratégias de vacinação também não foram custo-efetivas. A análise de sensibilidade determinística mostrou três variáveis com impacto apreciável sobre a RCEI: a taxa de desconto, a incidência de infecção sintomática e o custo da vacina. As simulações de Monte Carlo das estratégias de vacinação em relação à observação mostraram uma proporção de ensaios custo-efetivos desprezível na análise do Brasil e pequena nas regiões Norte e Nordeste. Nenhum dos ensaios foi custo-efetivo nas simulações das regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul. A estratégia de duas doses só apresentou superioridade em relação a uma dose na simulação da região Norte, quando se usou um limiar de três PIBs per capita. Neste estudo, as estratégias de vacinação não foram custo-efetivas em relação à não vacinação e não houve superioridade evidente da estratégia de duas doses em relação a uma.

Palavras-chave: hepatite A, vacinas contra hepatite A, custo-efetividade, anos de vida ajustados por qualidade de vida, cadeias de Markov.

ABSTRACT

Hepatitis A is an acute disease caused by a virus of the family *Picornaviridae*, transmitted predominantly through the fecal-oral route. The infection is typically asymptomatic in children. It seldom causes hepatic failure, which may result in substantial costs and mortality. The establishment of universal vaccination programs is recommended in countries with intermediate endemicity, such as Brazil. A two-dose schedule is usually recommended for the inactivated vaccine despite the favorable experience of some countries with single dose programs. The objective of this study is to evaluate the cost-utility of three strategies: a. no vaccine for hepatitis A; b. a universal childhood immunization program with a single dose schedule and c. a universal childhood immunization program with a two-dose schedule. The outcome analyzed was the quality-adjusted life year (QALY). We adopted the health system perspective, the base year is 2010 and the time horizon is 25 years. An annual discount rate of 5% was used for costs and consequences. Data were modeled with a Markov chain with 150 2-month cycles and nine states: susceptible, immunization by infection, vaccine immunization, asymptomatic infection, outpatients with symptomatic infection, symptomatic infection requiring hospitalization, fulminant hepatitis, post-liver transplantation and death. We performed deterministic and probabilistic sensitivity analyses (the latter through Monte Carlo simulation). The model was applied to the entire Brazilian territory and, separately, to each macro-region. Using non-vaccination as reference, the single dose schedule had an incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of R\$ 167,943.41/QALY and the two-dose schedule had an ICER of R\$ 199,893.45/QALY. Vaccination strategies were also not cost-effective in regional analysis. The deterministic sensitivity analysis showed three variables with significant impact on the ICER: the discount rate, the incidence of symptomatic infection and the cost of vaccine. Monte Carlo simulations of vaccination showed a negligible proportion of cost-effective trials in Brazil and a small proportion of cost-effective trials in the North and Northeast regions. None of the trials was cost-effective in the simulations of the Midwest, Southeast and South regions. The two-dose schedule was only superior to the single dose one in the simulation of the North region, when a threshold of three times GDP per capita was used. In this study, vaccination strategies have not been cost effective compared with non- vaccination and the two-dose schedule was not better than the single schedule one.

Keywords: hepatitis A, hepatitis A vaccines, cost effectiveness, quality-adjusted life years, Markov chains.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	1
MÉTODO	3
RESULTADOS	10
DISCUSSÃO	34
BIBLIOGRAFIA	42

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Modelo de Markov.....	5
Figura 2 Análise de sensibilidade da RCEI de acordo com a taxa de desconto	16
Figura 3 Análise de sensibilidade da RCEI de acordo com a subnotificação.	17
Figura 4 Análise de sensibilidade da RCEI de acordo com o preço da vacina	18
Figura 5 Análise de sensibilidade bivariada (subnotificação e preço da vacina).	19
Figura 6 Efetividade da vacina (uma e duas doses) de acordo com o efeito de rebanho.	25
Figura 7 Análise de sensibilidade da RCEI de acordo com o efeito de rebanho.....	26
Figura 8 Modelo de soroprevalência no artigo de Sartori e cols.	28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Entradas do modelo	11
Tabela 2 Entradas do modelo (continuação)	11
Tabela 3 Entradas do modelo (continuação)	12
Tabela 4 Modelos de soroprevalência de acordo com a área geográfica	12
Tabela 5 Entradas do modelo de acordo com a área geográfica	13
Tabela 6 Incidência da hepatite A sintomática tratada ambulatorialmente	13
Tabela 7 Incidência da internação por hepatite A, excluindo as hepatites fulminantes	13
Tabela 8 Incidência de hepatite fulminante	14
Tabela 9 Limites usados na análise de sensibilidade determinística	14
Tabela 10 Análise de custo-efetividade no Brasil, sem desconto	15
Tabela 11 Análise de custo-efetividade no Brasil, com taxa anual de desconto de 5%	15
Tabela 12 Fatores de subnotificação custo-efetivos em 1, 2 e 3 PIBs per capita	17
Tabela 13 Preços unitários da vacina custo-efetivos em 1, 2 e 3 PIBs per capita	19
Tabela 14 análise de custo-efetividade por macrorregião	21
Tabela 15 Análise de sensibilidade probabilística: dose única vs. observação	22
Tabela 16 Análise de sensibilidade probabilística: duas doses vs. observação	22
Tabela 17 Análise de sensibilidade probabilística: duas doses vs. dose única	23

Introdução

A hepatite A é uma doença aguda causada por um vírus da família *Picornaviridae*. O vírus da hepatite A (HAV) é transmitido predominantemente por via fecal-oral e a doença está frequentemente associada a más condições sanitárias¹. Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde, houve no mundo mais de 126 milhões de casos de hepatite A em 2005². Apresenta um período de incubação de 15 a 50 dias e a maior parte dos casos ocorre na infância¹. Em crianças com até cinco anos de idade a infecção é tipicamente assintomática, mas 75% dos adultos apresentam quadro clínico característico (febre, mal estar, náuseas, inapetência, diarreia, dor abdominal, dor articular e icterícia)³. Raramente pode evoluir com insuficiência hepática (hepatite fulminante) e morte. A doença não tem tratamento específico e, nos casos de hepatite fulminante sem recuperação espontânea, a melhor opção terapêutica é o transplante hepático⁴. A gravidade da doença está associada à idade do paciente: a letalidade da hepatite A é de 0,1% em indivíduos com menos de 15 anos, mas ultrapassa 2% nos acima de 40 anos³.

O grau de endemicidade do HAV é geralmente classificado em quatro níveis, de acordo com a distribuição etária da imunidade (definida pela presença de anticorpos IgG anti-HAV): alta quando pelo menos 90% da população aos 10 anos é imune; intermediária quando pelo menos 50% da população aos 15 anos é imune; baixa quando pelo menos 50% da

população aos 30 anos é imune e muito baixa quando menos de 50% da população aos 30 anos é imune⁵. Há uma relação inversa entre as taxas de imunidade infantil e suscetibilidade em adultos^{3,6}. Como a doença tem uma evolução pior em adultos do que em crianças, uma redução da incidência infantil (por melhora das condições sanitárias ou por vacinação) pode eventualmente levar a um aumento do número de casos graves, apesar da redução do número total de infecções⁶. O Brasil apresenta um grau intermediário de endemicidade³, com uma considerável variação regional: a soroprevalência nas regiões Sul e Sudeste é menor do que no restante do território⁷.

Há basicamente dois tipos de vacinas disponíveis para o HAV: com vírus inativados e com vírus vivos atenuados. Apesar do seu amplo uso na China, a vacina de vírus atenuados possui evidência experimental de baixa qualidade devido a graves defeitos metodológicos dos estudos clínicos em que ela foi testada⁸. A vacina com vírus inativados é geralmente administrada por via intramuscular em duas doses separadas por um intervalo de seis a 18 meses e tem uma eficácia de cerca de 90%⁸. As opiniões quanto à duração da imunidade conferida pela vacina são equívocas, mas há evidência de níveis protetores de anticorpos por pelo menos 14 anos de seguimento⁹. A evidência experimental com a aplicação de apenas uma dose é menor, mas sugere uma eficácia entre 80 e 85%^{10,11} e proteção por pelo menos 11 anos¹². A Organização Mundial da Saúde

divulgou recentemente sua posição¹³⁻¹⁵, que recomenda programas de vacinação universal em países nos quais a transição de uma endemicidade alta para intermediária provoca um aumento da morbidade e mortalidade atribuídos à hepatite A. Não se recomendaram programas de vacinação em larga escala em áreas de endemicidade alta. Em 2012, um relatório da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) recomendou a incorporação da vacina para HAV em um esquema de duas doses (aos 12 e 18 meses de idade) no calendário básico de vacinação infantil¹⁶. Apesar da extensa recomendação do esquema de duas doses para a vacina de vírus inativados, os programas que empregaram apenas uma dose, como o da Argentina¹⁷⁻¹⁹, mostraram eficácia substancial, o que aponta para a necessidade de estudos que comparem as duas estratégias. O Programa Nacional de Imunizações incorporou em julho deste ano a vacina para hepatite A no calendário de vacinação para crianças de um a dois anos de idade. O esquema preconizado inicialmente é de uma só dose.

O objetivo deste estudo é avaliar a custo-utilidade de três estratégias: a ausência de vacinação para a hepatite A e programas de vacinação infantil universal com uma ou duas doses no Brasil.

Método

A população-alvo da intervenção estudada são crianças de 12 meses de idade, de ambos os sexos, todos os estratos socioeconômicos, residentes no território nacional. O problema foi analisado sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS) como órgão comprador de serviços, ou seja, foram considerados os custos diretos cobertos pelo sistema público²⁰. Três estratégias diferentes foram comparadas: (a) ausência de um programa universal de vacinação para a hepatite A (aqui chamada de “observação”); (b) a aplicação de uma dose de vacina de vírus inativados aos 12 meses de idade e (c) a aplicação de uma dose de vacina de vírus inativados aos 12 e aos 24 meses de idade. O ano base para a análise foi 2010. Devido à incerteza sobre o efeito da vacina a longo prazo, o horizonte temporal foi de 25 anos de seguimento. Seguindo a recomendação do Ministério da Saúde²⁰, aplicamos uma taxa anual de desconto de 5% aos custos e consequências. Foi utilizada uma cadeia de Markov com nove estados e 150 ciclos de 2 meses. A estrutura do modelo é mostrada na figura 1.

Há três estados referentes à suscetibilidade (susceptível, imune por infecção e imune pela vacina), quatro referentes ao quadro clínico da infecção (infecção assintomática, infecção sintomática tratada ambulatorialmente, infecção sintomática sem insuficiência hepática que

requer internação e hepatite fulminante), o estado pós-transplante hepático e a morte.

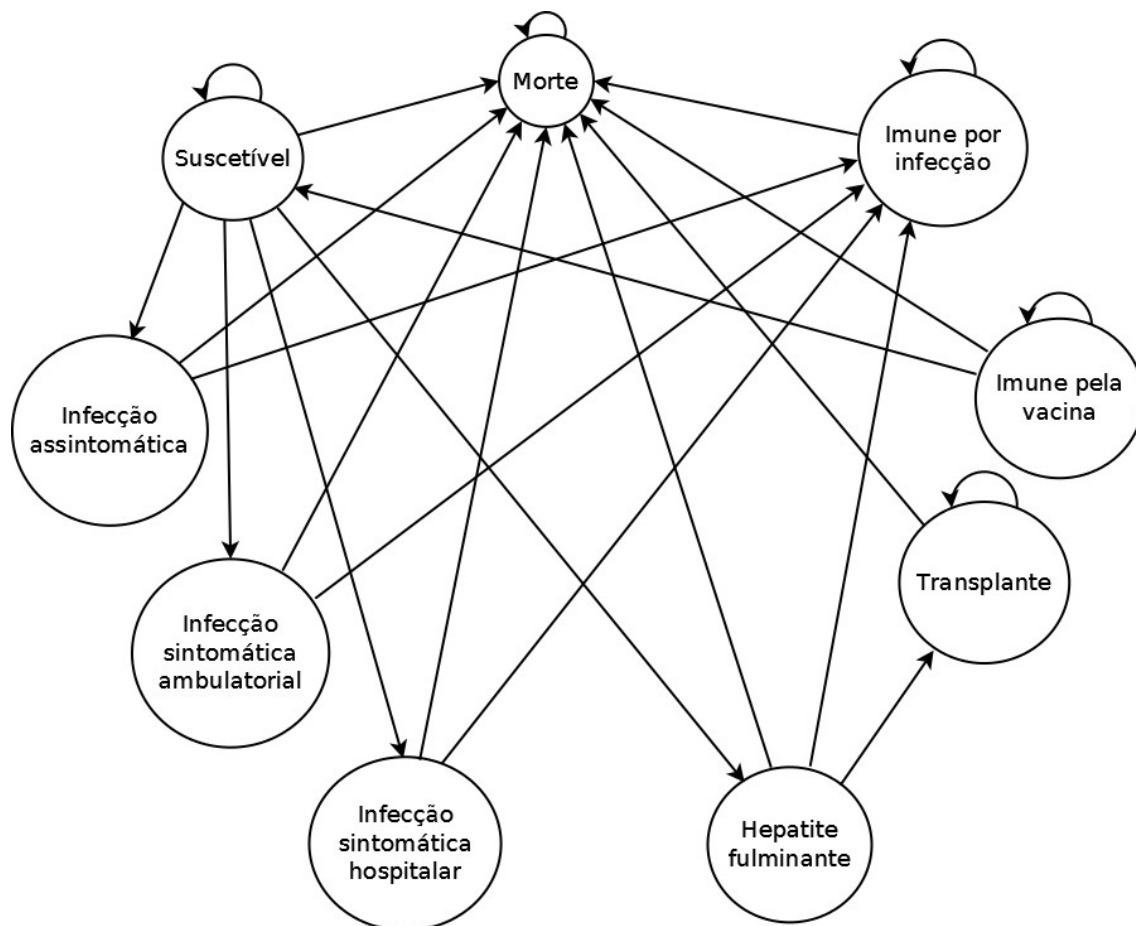


Figura 1. Modelo de Markov usado no estudo.

Para cada estratégia foram calculadas as médias do custo e dos anos de vida ajustados pela qualidade de vida (QALYs). Os QALYs foram computados com correção de meio ciclo. Para as três comparações entre estratégias, foi calculada a razão de custo-efetividade incremental. Foram realizados modelos para todo o território nacional e, separadamente, para cada região, para avaliarmos se as diferenças regionais teriam impacto

sobre o desempenho econômico das diferentes estratégias. A efetividade da vacinação foi estimada a partir da eficácia da vacina em ensaios clínicos, da cobertura do programa de vacinação e da imunidade de rebanho, por meio do modelo²¹: $Efetividade = 1 - (1 - Cobertura \times Eficácia)^{Rebanho}$.

A cobertura foi obtida das informações do Programa Nacional de Imunizações (PNI) acessíveis no DATASUS²². A imunidade de rebanho foi estimada a partir dos dados da vacinação para hepatite A nos Estados Unidos entre 1995 e 2001²¹. Os dados de eficácia da vacina e duração da imunidade foram obtidos de revisões sistemáticas recentes da literatura^{8,9,12}. Presumimos que não exista perda de imunidade entre os indivíduos infectados pelo HAV⁶.

Não há dados diretos da incidência da infecção pelo HAV, já que a grande maioria dos casos são assintomáticos ou oligossintomáticos. No entanto, é possível estimar a incidência a partir da medida da soroprevalência em diferentes grupos etários. Nesta análise usamos o modelo paramétrico descrito por Struchiner²³ que se baseia em uma generalização da função de Weibull descrita por Grummer-Strawn²⁴. Quando a relação funcional entre a idade e a soroprevalência apresentou uma forma sigmoide usamos um modelo logístico. Os dados de soroprevalência foram extraídos do estudo de prevalência das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais brasileiras, publicado em 2010⁷. As prevalências foram convertidas para incidências da forma

tradicional: $i_t = \frac{S_{t-1} - S_t}{S_{t-1}}$, em que $i = \text{incidência}$ e $S = 1 - \text{prevalência}$. A incidência de infecções sintomáticas foi estimada a partir do número de casos notificados constantes no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)²⁵. O número de casos internados foi estimado a partir do número de autorizações de internação hospitalar (AIHs) emitidas com o diagnóstico de hepatites virais (dados do Sistema de Informações Hospitalares – SIH - do SUS obtidas por meio da interface TABNET²⁶) e da proporção de casos de hepatite A entre as hepatites virais notificadas no SINAN. O número de casos de hepatite fulminante também foi extraído do SINAN. No modelo, todas as incidências das infecções sintomáticas foram divididas pelo complemento da soroprevalência no ciclo anterior para que o denominador seja o número de indivíduos suscetíveis e não a população total. Como se presume que o número de hepatites A seja muito subestimado devido à subnotificação, aplicamos um fator de correção comum a todas as medidas de incidência das infecções sintomáticas. Devido à ausência de evidências empíricas sobre o grau de subnotificação da hepatite A no Brasil, usamos um fator de correção de 10, que é o grau de subnotificação estimado nos Estados Unidos²⁷. A incidência de infecção assintomática foi obtida pela diferença entre a incidência total (obtida dos dados de soroprevalência) e a soma das incidências das infecções sintomáticas.

A probabilidade de recuperação da hepatite A fulminante foi extraída dos dados publicados do registro do *U.S. Acute Liver Failure Study Group*²⁸. A probabilidade de transplante hepático entre os pacientes com hepatite fulminante, a mortalidade do procedimento e a curva de sobrevivência dos transplantados foram obtidas de dados publicados no Registro Brasileiro de Transplantes^{29,30}. Calculou-se a mortalidade específica após o transplante pela diferença entre a taxa de mortalidade dos transplantados e a taxa de mortalidade da população geral, usando a média de idade dos transplantados como idade inicial da coorte. A mortalidade da população geral foi extraída das tábuas de mortalidade do IBGE^{31,32}. A mortalidade dos casos de hepatite hospitalizados foi estimada por meio de dados publicados no Boletim Epidemiológico das Hepatites Virais^{33,34}.

Não encontramos estimativas nacionais da qualidade de vida de pacientes com hepatite. Consideramos que não há perda de qualidade de vida nos indivíduos com hepatite A assintomática e que essa perda seja desprezível nos indivíduos com hepatite sintomática tratados ambulatorialmente. As utilidades dos pacientes com hepatite fulminante e após transplante foram extraídas de um estudo americano que aplicou o EQ-5D a candidatos e receptores de transplante hepático³⁵. Às hepatites não fulminantes que requerem internação, arbitramos o valor médio entre a utilidade dos indivíduos normais e dos com insuficiência hepática, corrigido para a duração média da internação (5 dias, ou seja, $\frac{1}{12}$ do ciclo).

Todas as incidências anuais foram convertidas para bimestrais por meio da correção $i_b = 1 - \sqrt[6]{1 - i_a}$, em que i_b é a incidência bimestral e i_a é a incidência anual.

O custo da vacina para o governo brasileiro em 2010 foi publicado na análise econômica de Sartori e cols.³⁶, que obtiveram a informação do Programa Nacional de Imunizações. Os custos da hospitalização por hepatite foram estimados a partir dos valores pagos para as AIHs com diagnóstico de hepatite viral no SIH²⁶. Os custos do tratamento ambulatorial da hepatite e da realização e seguimento do transplante hepático foram estimados com base nas recomendações do Ministério da Saúde³⁷, em uma publicação do Registro Brasileiro de Transplante²⁹ e nos preços constantes no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS – SIGTAP³⁸. Todos os valores estão em reais e referem-se ao ano base (2010). Os custos anuais foram divididos por seis para se adequarem à duração do ciclo.

Foram realizadas análises de sensibilidade por meio de técnica determinística (usando valores mínimos e máximos plausíveis de cada entrada do modelo) e probabilística (simulações de Monte Carlo). Foram usadas distribuições beta (para as probabilidades e utilidades), lognormal (para o risco relativo da vacina), gama (para os custos), binomial (para o fator de subnotificação) e uniforme (para a taxa de desconto e para o coeficiente de efeito de rebanho).

A extração de dados de gráficos publicados foi realizada com o programa *Engauge Digitizer* versão 4.1 (Mark Mitchell, 2007). Os ajustes de distribuições foram realizados com os programas *Stata* versão 13.1 (College Station, TX, EUA: StataCorp LP, 2013) e *Curve Expert Professional* versão 2.0.0 (Daniel G. Hyams, 2013). A análise do modelo econômico foi realizada com o programa *TreeAge Pro* 2014 (Williamstown, MA, EUA: TreeAge Software, 2014).

Todas as informações utilizadas neste estudo foram obtidas de fontes de domínio público, sem identificação dos pacientes e/ou participantes dos estudos, dispensando, portanto, a apreciação pelo sistema CEP/CONEP³⁹.

Resultados

Os dados de entrada do modelo e as suas fontes estão descritos nas tabelas 1 a 9. Os resultados da análise de custo-efetividade para todo o Brasil, usando o grupo observação como referência, estão listados nas tabelas 10 e 11.

Se não usarmos taxa de desconto, o esquema de vacinação de duas doses tem RCEI ligeiramente inferior à de uma dose; o contrário ocorre quando usamos uma taxa de desconto de 5% ao ano. Esse resultado é esperado, já que a estratégia de vacinação com duas doses tem custo inicial duas vezes maior e os seus eventuais benefícios são tardios e desvalorizados, portanto, pela taxa de desconto. No entanto, nenhum dos

dois esquemas de vacinação foi custo-efetivo nessa análise, já que a diferença de efetividade entre as três estratégias é muito pequena.

Variável	Valor	Fonte
Taxa anual de desconto	0,05	[20]
Eficácia da vacina - 1 dose	0,8	[10]
Eficácia da vacina - 2 doses	0,95	[40]
Efeito de rebanho	3,9	[21]
Duração (anos) da proteção vacinal - 1 dose	11	[9]
Duração (anos) da proteção vacinal - 2 doses	25	Pressuposto
Fator de correção para subnotificação	10	[27]
Probabilidade de recuperação da hepatite fulminante	0,5	[28]
Mortalidade cirúrgica do transplante hepático	0,2	[29]
Desperdício da vacina	0,05	Pressuposto, baseado em [41]

Tabela 1. Entradas do modelo.

Variável	Valor	Fonte
Custo unitário da vacina (R\$)	24,35	[36]
Custo operacional da vacinação (R\$)	1,76	[36]
Custo do tratamento ambulatorial dos vacinados (R\$)	116,26	37, 38]
Custo do tratamento ambulatorial dos não vacinados (R\$)	60,61	37, 38]
Custo de 22 dias de internação em CTI (R\$)	11.189,86	42, 38]
Custo do transplante (R\$)	63.639,21	[38]
Custo anual do seguimento do transplantado (R\$)	10.416,81	29, 38]
Produto interno bruto per capita em 2010 (R\$)	19.284,54	[43]

Tabela 2. Entradas do modelo (continuação).

Variável	Valor	Fonte
Utilidade da população com saúde normal	1	Pressuposto
Utilidade dos indivíduos com insuficiência hepática	0,746	[35]
Utilidade até 12 meses após o transplante	0,765	[35]
Utilidade 13 a 36 meses após o transplante	0,832	[35]
Utilidade - mais de 36 meses após o transplante	0,817	[35]
Utilidade dos pacientes ambulatoriais com hepatite	1	Pressuposto
Utilidade dos pacientes hospitalares (sem insuficiência hepática)	0,979	Pressuposto

Tabela 3. Entradas do modelo (continuação).

$$\begin{array}{l}
 \text{Soroprevalência na idade } i \text{ (anos)} \\
 \hline
 \text{BR} \quad 1 - 0,8255 \times e^{-\left(e^{\left(\frac{5,4487}{1,7296}i\right)^{1,7296}}\right)} \\
 \text{N} \quad \frac{0,6680}{1 + 5,8557 e^{-2,5617 i}} \\
 \text{NE} \quad 1 - 0,6382 \times e^{-\left(e^{\left(\frac{7,1371}{2,3384}i\right)^{2,3384}}\right)} \\
 \text{CO} \quad 1 - 0,8831 \times e^{-\left(e^{\left(\frac{4,5618}{1,6063}i\right)^{1,6063}}\right)} \\
 \text{SE} \quad 1 - 0,8504 \times e^{-\left(e^{\left(\frac{7,1274}{2,24196}i\right)^{2,2419}}\right)} \\
 \text{S} \quad \frac{0,5218}{1 + 7,6422 e^{-1,9557 i}} \\
 \hline
 \end{array}$$

Tabela 4. Modelos para a soroprevalência da hepatite A de acordo com a área geográfica.

Variável	BR	N	NE	CO	SE	S	Fonte
Cobertura vacinal	0,7438	0,7808	0,7658	0,7622	0,7239	0,7191	[22]
Soroprevalência inicial (idade=1 ano)	0,1780	0,1207	0,3623	0,1261	0,1503	0,0716	Modelo
Acesso ao transplante	0,3613	0,0025	0,2926	0,1510	0,4522	0,5439	[30]

Tabela 5. Entradas do modelo de acordo com a área geográfica. BR = Brasil; N= Norte; NE = Nordeste; CO = Centro-Oeste; SE =Sudeste; S = Sul.

Idade (anos)	Brasil	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul
1 a 4	0,00001256	0,00003168	0,00001745	0,00001249	0,00000318	0,00001144
5 a 9	0,00002275	0,00006226	0,00002679	0,00002107	0,00000746	0,00002561
10 a 14	0,00001102	0,00002872	0,00001152	0,00001216	0,00000396	0,00001584
15 a 19	0,00000477	0,00001414	0,00000471	0,00000502	0,00000143	0,00000744
20 a 25	0,00000593	0,00000854	0,00000227	0,00000352	0,00000114	0,00000311
26	0,00000162	0,00000178	0,00000169	0,00000277	0,00000064	0,00000345

Tabela 6. Incidência não corrigida da hepatite A sintomática tratada ambulatorialmente (diferença entre casos notificados e internados) por área geográfica. O denominador é a população total dentro da faixa etária.

Idade (anos)	Brasil	Norte	Nordeste	Centro-Oeste	Sudeste	Sul
1 a 4	0,00000171	0,00000610	0,00000227	0,00000075	0,00000049	0,00000068
5 a 9	0,00000264	0,00000942	0,00000318	0,00000190	0,00000083	0,00000127
10 a 14	0,00000166	0,00000587	0,00000173	0,00000131	0,00000074	0,00000115
15 a 19	0,00000151	0,00000546	0,00000132	0,00000144	0,00000077	0,00000127
20 a 25	0,00000145	0,00000439	0,00000137	0,00000114	0,00000092	0,00000146
26	0,00000171	0,00000610	0,00000227	0,00000075	0,00000049	0,00000068

Tabela 7. Incidência não corrigida da internação por hepatite A sem insuficiência hepática (diferença entre casos internados e hepatites fulminantes) por área geográfica. O denominador é a população total dentro da faixa etária.

Idade (anos)	Brasil
1 a 4	0,0000000301
5 a 9	0,0000000223
10 a 14	0,0000000155
15 a 19	0,0000000118
20 a 26	0,0000000042

Tabela 8. Média da incidência não corrigida da hepatite A fulminante no Brasil entre 2008 e 2012. O denominador é a população total dentro da faixa etária. Devido à baixa incidência do evento e presença de numerosas células vazias nos dados regionais, utilizamos a incidência nacional em todos os modelos.

Variável	Limites
Taxa anual de desconto	0 a 0,1
Cobertura vacinal	0,5 a 1
Eficácia da estratégia de uma dose	0,6 a 1
Eficácia da estratégia de duas doses	0,9 a 1
Efeito de rebanho	1 a 10
Prevalência inicial do modelo	± 50%
Soroprevalência	± 50%
Fator de subnotificação	1 a 100
Probabilidade de recuperação da hepatite fulminante	± 50%
Probabilidade de acesso ao transplante	± 50%
Mortalidade da população geral	± 10%
Mortalidade da infecção sintomática hospitalizada	± 50%
Mortalidade do transplante	± 50%
Mortalidade específica no seguimento pós-transplante	± 50%
Custo unitário da vacina	5 a 30
Custo ambulatorial	± 50%
Custo da internação hospitalar	± 50%
Custo do CTI nos casos de hepatite fulminante	± 50%
Custo do transplante	± 25%
Custo do seguimento pós-transplante	± 50%
Utilidade dos pacientes com hepatite fulminante	0,70 a 0,78
Utilidade dos pacientes após o transplante	± 0,4

Tabela 9. Limites usados na análise de sensibilidade determinística.

Estratégia	Custo médio	CI	Efetividade	EI	RCEI
Observação	1,99		24,858560		
1 dose	22,16	20,1758	24,858769	0,000209	96.453,0222
2 doses	40,91	38,9192	24,858984	0,000424	91.824,7698

Tabela 10. Análise de custo-efetividade para todo o Brasil, sem taxa de desconto. O grupo de referência é a observação. Os custos estão expressos em reais e a eficácia em anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). CI = custo incremental. EI= efetividade incremental. RCEI = razão de custo-efetividade incremental.

Estratégia	Custo médio	CI	Efetividade	EI	RCEI
Observação	1,26		14,188419		
1 dose	21,17	19,9143	14,188538	0,000119	167.943,4076
2 doses	40,90	39,6396	14,188617	0,000198	199.893,4535

Tabela 11. Análise de custo-efetividade para todo o Brasil, com taxa anual de desconto de 5%. O grupo de referência é a observação. Os custos estão expressos em reais e a eficácia em anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs). CI = custo incremental. EI = efetividade incremental. RCEI = razão de custo-efetividade incremental.

Na análise de sensibilidade determinística, três variáveis tiveram impacto sobre a RCEI: a taxa de desconto (figura 2), o fator de correção para a subnotificação de infecções sintomáticas (figura 3) e o custo unitário da vacina (figura 4).

A RCEI é diretamente proporcional à taxa de desconto, como se pode ver na figura 2. A RCEI do programa de duas doses é inferior à do programa de uma dose até uma taxa anual de desconto de 1%. Na análise de sensibilidade, as intervenções não são custo-efetivas em nenhum valor possível da taxa de desconto.

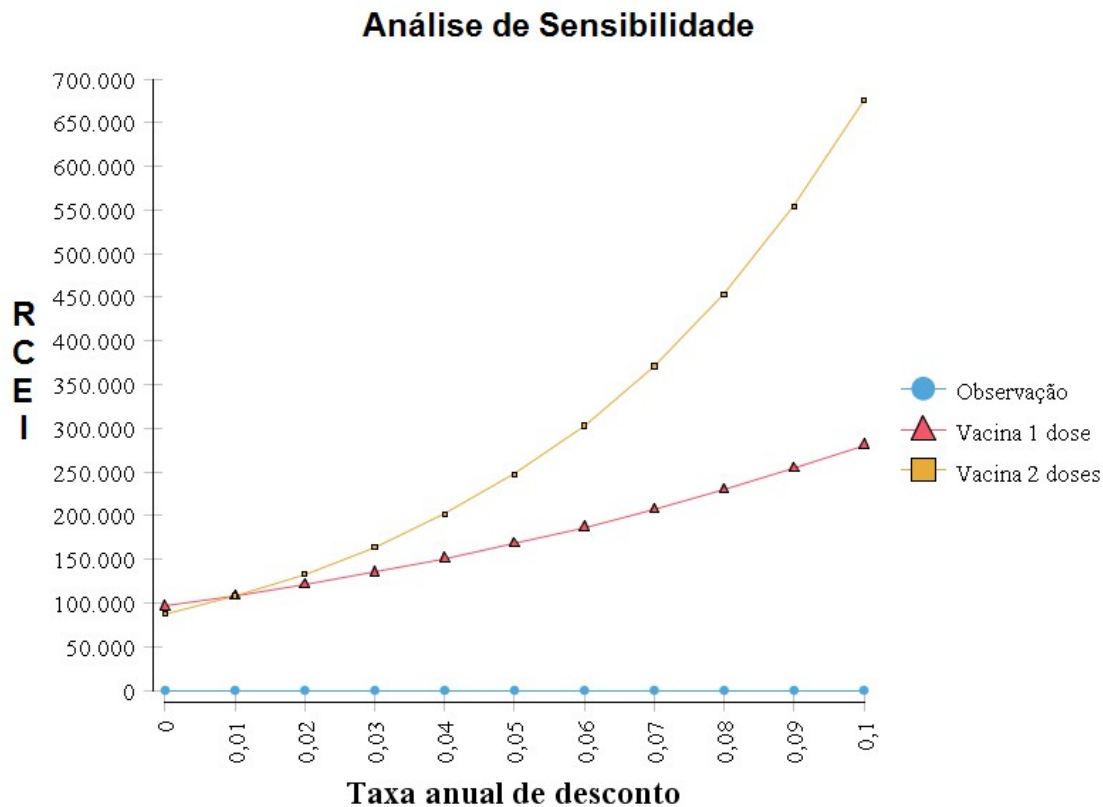


Figura 2. Análise de sensibilidade determinística da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) com a taxa anual de desconto variando de 0 até 0,1. Os triângulos vermelhos indicam a RCEI do programa de uma dose em relação à observação e os quadrados amarelos, a RCEI do programa de duas doses em relação ao de uma dose.

A figura 3 mostra que a RCEI é inversamente proporcional à incidência da infecção sintomática; a relação funcional entre as variáveis tem um aspecto exponencial decrescente. O programa de vacinação com uma dose tem uma RCEI inferior a um produto interno bruto (PIB) per capita (R\$ 19.284,54 em 2010) quando a incidência de infecção sintomática é pelo menos 74 vezes superior à notificada (tabela 12).

Análise de Sensibilidade

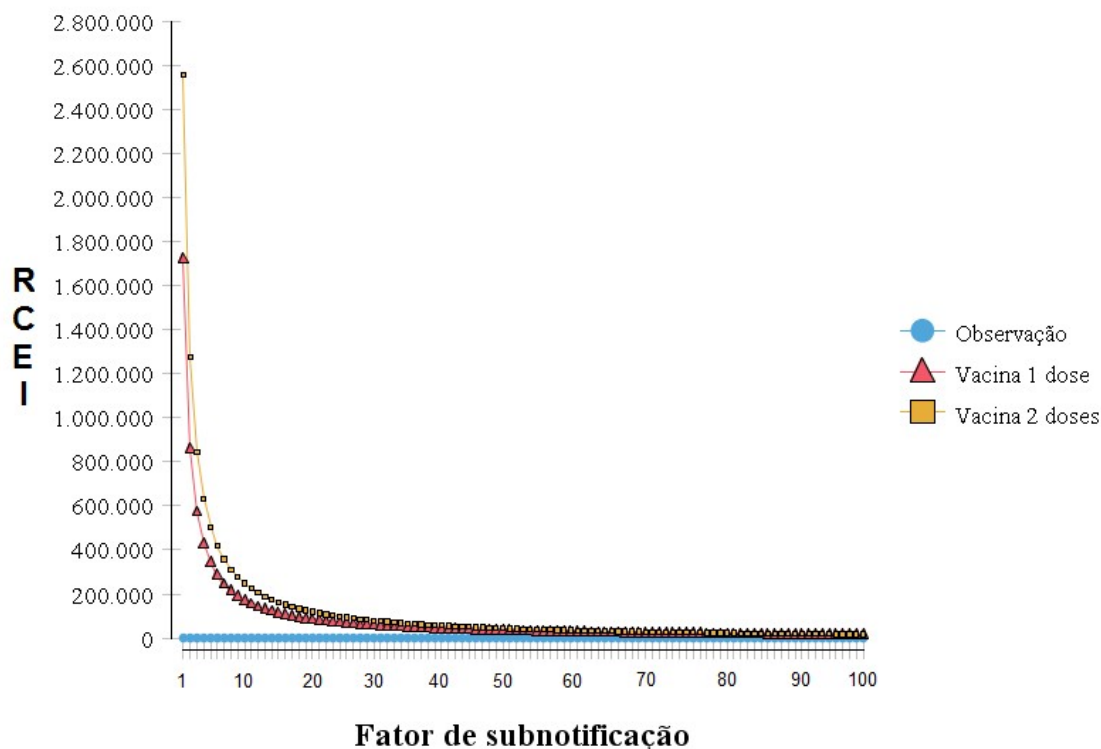


Figura 3. Análise de sensibilidade determinística da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) com o fator de correção para a subnotificação variando de 1 a 100. A taxa de desconto é de 5%. Os triângulos vermelhos indicam a RCEI do programa de dose única em relação à observação e os quadrados amarelos, a RCEI do programa de duas doses em relação ao de uma dose.

Estratégia	PIBs per capita (valores de 2010)		
	1 (R\$ 19.284,54)	2 (R\$ 38.569,08)	3 (R\$ 57.853,62)
1 dose x Observação	74	41	28
2 doses x Observação	81	47	33
2 doses x 1 dose	91	54	39

Tabela 12. Fatores de correção para a subnotificação custo-efetivos em três limiares diferentes (um, dois e três produtos internos brutos per capita). Taxa de desconto de 0,05.

A figura 4 mostra que a RCEI está diretamente relacionada ao custo unitário da vacina. Com os parâmetros usados para a análise primária, o esquema de vacinação com uma dose só apresenta RCEI inferior a um PIB per capita quando o preço unitário da vacina é inferior a R\$ 1,87 (tabela 13).

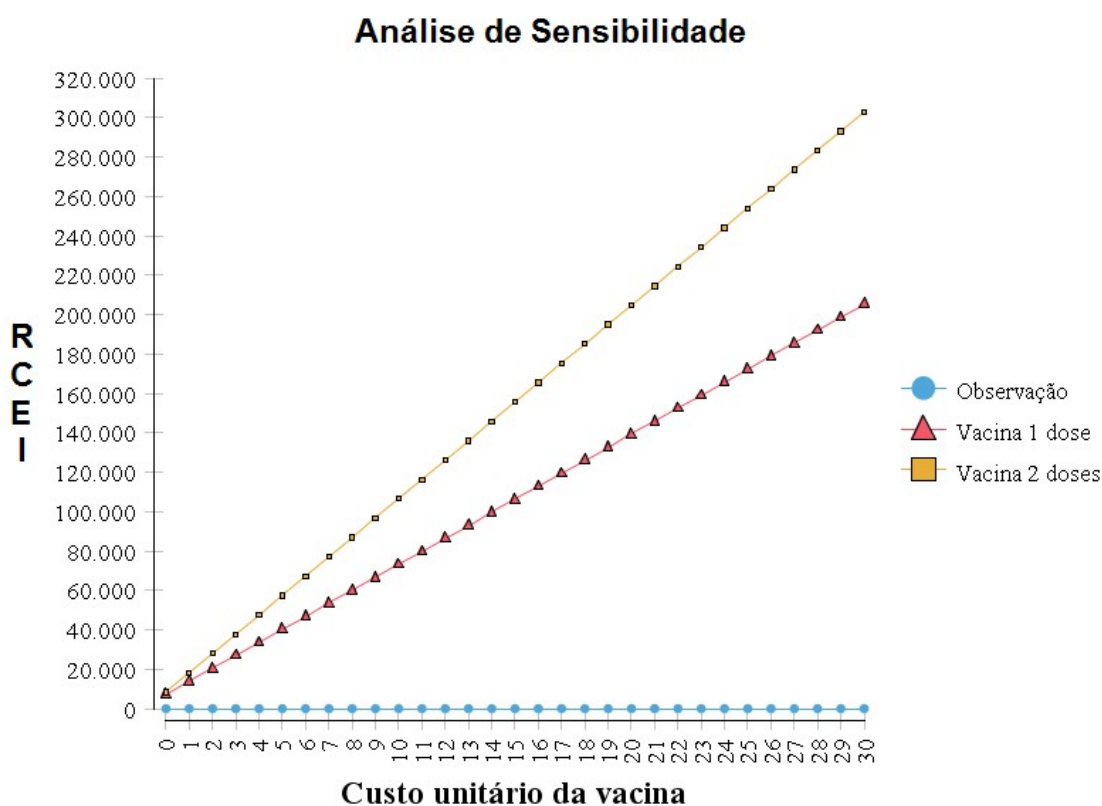


Figura 4. Análise de sensibilidade determinística da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) com o preço unitário da vacina variando de zero a R\$ 35,00. A taxa de desconto é de 5%. Os triângulos vermelhos indicam a RCEI do programa de uma dose em relação à observação e os quadrados amarelos, a RCEI do programa de duas doses em relação ao de uma dose.

Estratégia	PIBs per capita (valores de 2010)		
	1 (R\$ 19.284,54)	2 (R\$ 38.569,08)	3 (R\$ 57.853,62)
1 dose x Observação	1,87	4,82	7,78
2 doses x Observação	1,49	3,96	6,42
2 doses x 1 dose	1,12	3,08	5,04

Tabela 13. Preços unitários da vacina custo-efetivos em três limiares diferentes (um, dois e três produtos internos brutos per capita). Taxa de desconto de 0,05.

É pouco provável que, isoladamente, a subnotificação seja tão intensa ou o preço negociado da vacina tão baixo a ponto de deslocar a RCEI para uma faixa custo-efetiva. O efeito conjunto dessas duas variáveis é mostrado na figura 5.

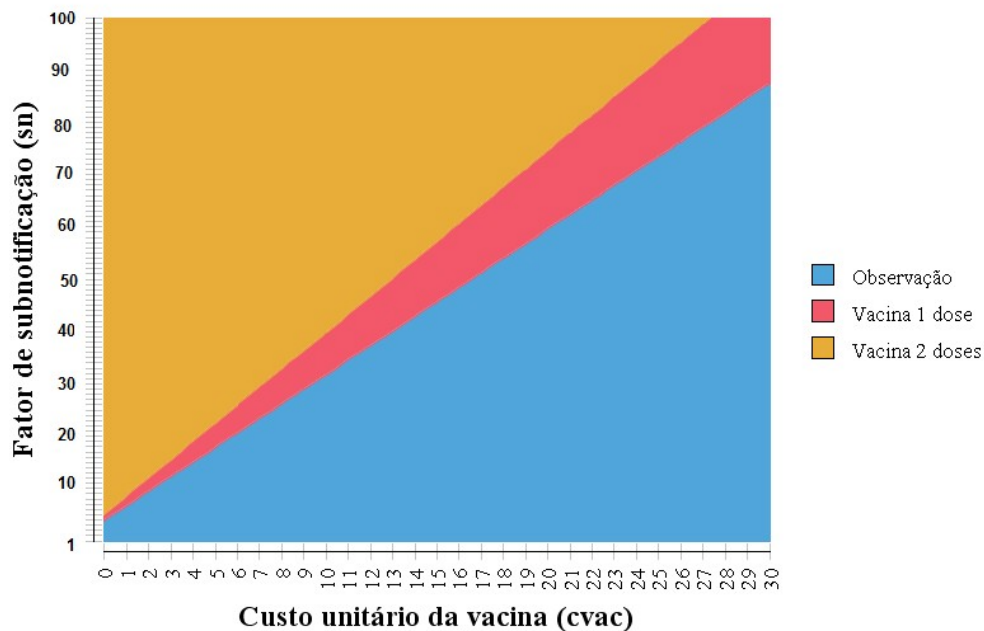


Figura 5. Análise de sensibilidade determinística bivariada do fator de subnotificação e do preço unitário da vacina. As faixas coloridas mostram as áreas de escolha de cada estratégia de intervenção, com uma disposição de pagamento de um produto interno bruto (PIB) per capita (R\$ 19.284,54). A taxa de desconto é de 5%.

Os resultados da análise de custo-efetividade nas cinco regiões do Brasil estão descritos na tabela 14. Nas regiões Nordeste e Sudeste os resultados são semelhantes ao encontrado para o Brasil: a RCEI do programa de uma dose é inferior à do programa de duas doses. Ocorre o oposto nas regiões Norte, Centro-Oeste e Sul, nas quais a estratégia de duas doses tem RCEI inferior. No entanto, em nenhuma das regiões a vacina (uma ou duas doses) foi custo-efetiva em relação à não vacinação. Na comparação da estratégia de duas doses contra dose única, apenas a análise da região Norte mostra uma RCEI próxima de níveis custo-efetivos (R\$ 56.462). A análise de sensibilidade determinística foi semelhante à do Brasil, com as mesmas três variáveis influenciando a RCEI: a subnotificação, a taxa de desconto e o preço da vacina.

Região	Estratégia	Custo médio	CI	Efetividade	EI	RCEI
N	Observação	1,63		14,170360		
	1 dose	23,62	21,99	14,170419	0,000059	370.436,8169
	2 doses	42,93	41,30	14,170761	0,000401	102.997,6661
NE	Observação	1,80		14,188810		
	1 dose	21,79	19,99	14,189015	0,000205	97.704,5332
	2 doses	42,11	41,31	14,189099	0,000288	139.740,5510
CO	Observação	0,77		14,201057		
	1 dose	21,96	21,19	14,201079	0,000022	969.506,8976
	2 doses	41,90	41,13	14,201179	0,000122	337.778,0265
SE	Observação	0,83		14,227577		
	1 dose	20,24	19,41	14,227646	0,000070	278.470,1527
	2 doses	39,80	38,97	14,227685	0,000108	360.394,6036
S	Observação	0,85		14,229855		
	1 dose	20,47	19,62	14,229881	0,000027	727.361,7162
	2 doses	39,54	38,69	14,229937	0,000083	466.893,0528

Tabela 14. Resultado da análise de custo-efetividade nas regiões Norte (N), Nordeste (NE), Centro-Oeste (CO), Sudeste (SE) e Sul (S). A taxa anual de desconto é de 0,05. CI = custo incremental; EI = efetividade incremental; RCEI = razão de custo-efetividade incremental.

Decidimos não incluir o preço da vacina na análise de sensibilidade probabilística porque, na situação estudada, essa variável é determinística. As simulações de Monte Carlo foram realizadas com 1000 ensaios e amostragem das seguintes distribuições: a. uma distribuição uniforme no intervalo 0 a 0,1 para a taxa anual de desconto e b. uma distribuição binomial de 99 ensaios e probabilidade de $\frac{1}{11}$ (à qual se somou 1 para cobertura de um intervalo de 1 a 100 com esperança igual a 10) para a subnotificação. Nas regiões com maior incidência de hepatite (Norte e Nordeste) foi necessário reduzir o limite superior do intervalo para evitar que a soma das incidências das infecções sintomáticas fosse superior à

incidência total de infecções. Analisamos os valores da RCEI dos programas de uma e duas doses com a observação como referência e do programa de duas doses com o programa de uma dose como referência. Foram usados limiares de um, dois e três PIBs per capita (valor de 2010). Os resultados das simulações estão nas tabelas 15 a 17.

Região	Limiar em PIBs per capita (valores de 2010)		
	1 (R\$ 19.284,54)	2 (R\$ 38.569,08)	3 (R\$ 57.853,62)
Brasil	0	0	0,001
Norte	0	0	0
Nordeste	0	0,010	0,144
Centro-Oeste	0	0	0
Sudeste	0	0	0
Sul	0	0	0

Tabela 15. Análise de sensibilidade probabilística da estratégia de uma dose da vacina comparada à observação. Proporção de ensaios custo-efetivos usando como limiar um, dois e três produtos internos brutos per capita (valores de 2010 em reais).

Região	Limiar em PIBs per capita (valores de 2010)		
	1 (R\$ 19.284,54)	2 (R\$ 38.569,08)	3 (R\$ 57.853,62)
Brasil	0	0	0,002
Norte	0	0	0,117
Nordeste	0	0,001	0,040
Centro-Oeste	0	0	0
Sudeste	0	0	0
Sul	0	0	0

Tabela 16. Análise de sensibilidade probabilística da estratégia de duas doses da vacina comparada à observação. Proporção de ensaios custo-efetivos usando como limiar um, dois e três produtos internos brutos per capita (valores de 2010 em reais).

Região	Limiar em PIBs per capita (valores de 2010)		
	1 (R\$ 19.284,54)	2 (R\$ 38.569,08)	3 (R\$ 57.853,62)
Brasil	0	0	0
Norte	0,034	0,317	0,514
Nordeste	0	0	0,002
Centro-Oeste	0	0,001	0,019
Sudeste	0	0	0
Sul	0	0	0

Tabela 17. Análise de sensibilidade probabilística da estratégia de duas doses da vacina comparada à de uma dose. Proporção de ensaios custo-efetivos usando como limiar um, dois e três produtos internos brutos per capita (valores de 2010 em reais).

Apenas as regiões Norte e Nordeste apresentaram ensaios em que a vacina se mostrou custo-efetiva (embora com baixa probabilidade), usando limiares de dois ou três PIBs per capita. Com um limiar de um PIB per capita, nenhum dos ensaios foi custo-efetivo. O esquema de duas doses só mostrou superioridade ao de dose única na região Norte, no limiar de três PIBs per capita.

Discussão

Neste estudo, nenhuma das estratégias de vacinação foi custo-efetiva em relação à observação. Apenas duas das variáveis do modelo têm influência suficiente sobre a RCEI para modificar a custo-efetividade da vacinação: a incidência de hepatite sintomática, representada no modelo pelo fator de subnotificação, e o custo da vacina. Como mostra a figura 5, o preço unitário da vacina está muito distante dos valores que tornariam a

vacinação custo efetiva, mesmo considerando o grau (substancial) de subnotificação da doença. Achamos pouco provável que a incidência real de hepatite A sintomática seja da ordem de 70 vezes superior à notificada.

O resultado deste estudo difere do das análises econômicas realizadas em países com características semelhantes às do Brasil. Suwantika e cols., em uma revisão sistemática recente⁴⁴, avaliaram análises econômicas da vacinação para hepatite A em países em desenvolvimento. Foram incluídos nove estudos realizados em seis países (dois na Argentina, Chile, e Tailândia e um no Brasil, China e Egito). A Tailândia é o único desses países a apresentar endemicidade baixa; os demais apresentam endemicidade intermediária. A vacina mostrou-se custo-eficaz em sete estudos; os dois estudos que sugerem a superioridade da não vacinação foram precisamente os tailandeses. Apenas um dos estudos (realizado na Argentina) testou um esquema de vacinação em dose única, que foi considerado inferior ao de duas doses. Os principais determinantes do desempenho econômico da vacinação encontrados na revisão foram iguais aos nossos: a incidência da doença, a taxa de desconto e o custo da vacina. É curiosa a divergência entre os nossos resultados e os do estudo de Sartori e cols.³⁶, pois utilizamos fontes de dados parecidas e anos de referência muito próximos (2008 vs. 2010). Discutiremos as principais diferenças entre os estudos a seguir.

Em primeiro lugar, foram usados modelos diferentes. Sartori utilizou um modelo dinâmico compartimental do tipo SIRV (suscetível, infectado, recuperado, vacinado), enquanto utilizamos uma cadeia de Markov com uma coorte estática. Embora um modelo estático seja inadequado para refletir o efeito da vacinação ao longo do tempo, acreditamos ter remediado o problema pela inclusão do efeito de rebanho. O coeficiente que usamos (3,9), baseado em dados empíricos da vacinação para hepatite A nos Estados Unidos²¹, torna a efetividade quase igual a 1 no modelo, como demonstrado na figura 6. Além disso, a análise de sensibilidade mostra que as estratégias de vacinação não são custo-efetivas em nenhum valor plausível do efeito de rebanho (figura 7).

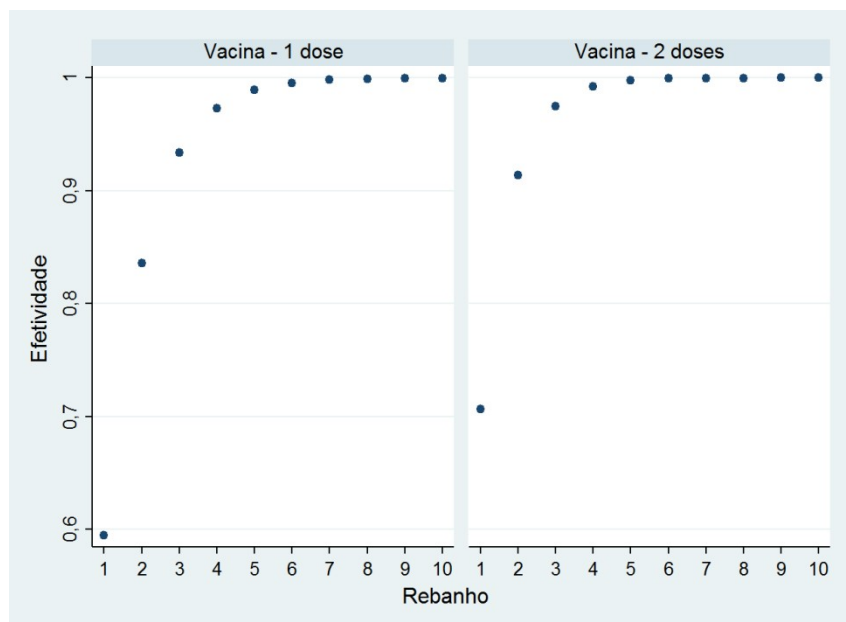


Figura 6. Efetividade, em diferentes níveis do efeito de rebanho, da vacina em uma e duas doses. A eficácia é de 0,8 para uma dose e 0,95 para duas doses. Cobertura vacinal de 0,74.

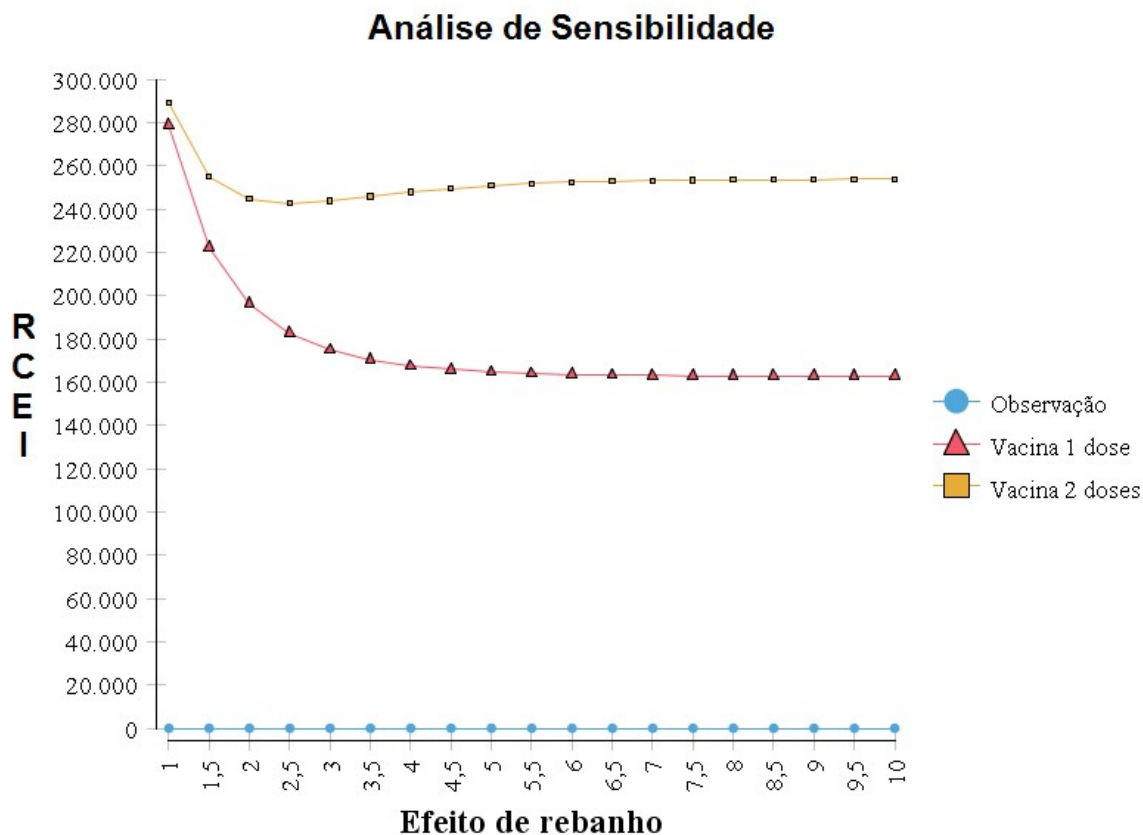


Figura 7. Análise de sensibilidade determinística da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) com o coeficiente de efeito de rebanho variando de 1 a 10. Modelo do Brasil, com taxa de desconto de 5%.

Decidimos não avaliar a vacinação na perspectiva da sociedade devido à falta de evidências sobre os custos indiretos pela perda de produtividade dos pacientes e cuidadores. Sartori incluiu a perspectiva social na análise; no entanto, isso não parece ter influenciado o resultado final do estudo, no qual a vacina foi custo-efetiva tanto na perspectiva da sociedade quanto do sistema de saúde.

Foram usadas consequências diferentes nos dois estudos: Sartori não usou utilidades e, portanto, seu desfecho foram anos de vida ganhos e não QALYs. Como o único estado não transitório com perda de utilidade (o estado após transplante hepático) é pouco frequente, o impacto da ausência de utilidade deve ser pequeno.

A diferença com maior influência sobre os resultados consiste, provavelmente, na modelagem dos dados de soroprevalência. Os dois estudos utilizaram os dados do maior estudo nacional de soroprevalência de hepatites⁷, cuja população começa aos cinco anos de idade. Nessa situação, é possível que diversos modelos calculem prevalências substancialmente diferentes nos primeiros anos de vida, apesar de apresentarem ajustes semelhantes para os dados observados. Os modelos que usamos predizem uma prevalência inicial mais alta, com duas consequências que podem ter impacto direto sobre o desempenho econômico da vacinação: 1. redução da população suscetível no início da coorte e 2. redução da incidência da infecção nos primeiros anos de vida. A figura 8, modificada do artigo de Sartori, mostra que a prevalência inicial ali utilizada foi bastante inferior à do nosso modelo. A escassez de dados relativos à soroprevalência para hepatite A nos primeiros anos de vida parece ser a principal limitação dos estudos econômicos sobre a vacinação para hepatite A no Brasil. O fato do modelo ser bastante sensível às condições iniciais é acentuado pela taxa de

desconto moderadamente elevada recomendada pelas diretrizes do Ministério da Saúde.

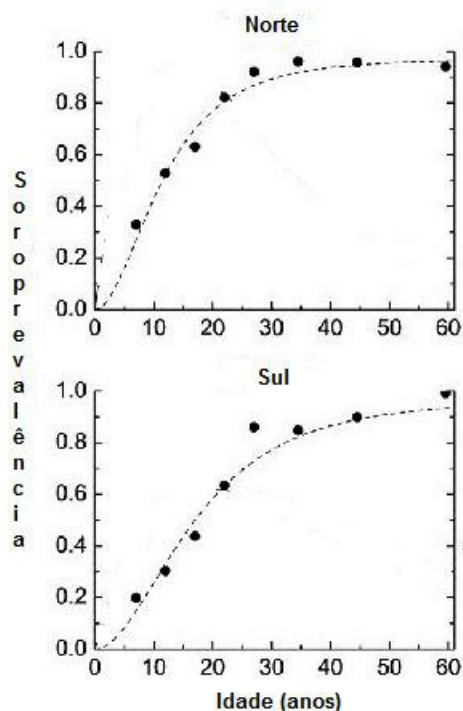


Figura 8. Figura adaptada do estudo de Sartori e cols.[36], mostrando os dados de prevalência. Os resultados do estudo de soroprevalência de hepatites nas capitais do Brasil[7] estão representados por círculos e o modelo ajustado pelas linhas tracejadas. “Norte” é composto pelas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste (endemicidade intermediária) e “Sul” pelas regiões Sul e Sudeste (endemicidade baixa).

Testamos um modelo com pressupostos mais parecidos com os usados por Sartori e cols. (prevalência inicial=0, subnotificação=35 e utilidade=1 para todos os vivos) e obtivemos, no Brasil, uma RCEI abaixo de um PIB per capita (R\$ 18.542,26/QALY) para a vacinação com uma dose e abaixo de dois PIBs per capita (R\$ 28.604,90/QALY) para duas doses.

Acreditamos que o resultado mais sólido deste estudo seja a ausência de superioridade do esquema de duas doses da vacina sobre o de dose única. Esse resultado é mais expressivo porque o nosso modelo favorece a estratégia de duas doses em três itens: a. no pressuposto da manutenção da proteção vacinal ao longo dos 25 anos, enquanto a proteção da estratégia de dose única dura apenas 11 anos; b. o efeito das duas doses da vacina foi considerado imediato, não levando em conta o intervalo entre elas e c. foi usada a mesma cobertura vacinal para uma e duas doses. Esse favorecimento foi proposital, já que a principal hipótese do estudo era de não inferioridade da estratégia de dose única em relação a duas doses; portanto, procuramos obter uma estimativa conservadora.

Concluimos que os programas de vacinação universal infantil para hepatite A não foram custo-efetivos a nível nacional ou regional em nosso modelo. A estratégia de vacinação com duas doses não foi superior à estratégia com dose única. No entanto, os modelos parecem ser bastante sensíveis às suas condições iniciais, o que mostra a necessidade de maior informação sobre a soroprevalência nos primeiros anos de vida.

Referências

1. Lin CL, Xu CQ, Wands JR. Clinical and diagnostic aspects of viral hepatitis. In: Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ, editors. *Viral hepatitis*. Chichester: John Wiley & Sons; 2014. p. 453–467.
2. SAGE Hepatitis A Working Group. Evidence based recommendations for use of hepatitis A vaccines in immunization services: Background paper for SAGE discussions. In: Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Geneva; 2011.
3. World Health Organization Department of Immunization, Vaccines and Biologicals. *The Global Prevalence of Hepatitis A Virus Infection and Susceptibility: A Systematic Review*. Geneva: World Health Organization; 2010.
4. Tillman HL, Smith AD. Treatment of acute hepatitis, severe acute hepatitis, and acute liver failure. In: Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ, editors. *Viral hepatitis*. Chichester: John Wiley & Sons; 2014. p. 468–485.

5. Jacobsen KH, Wiersma ST. Hepatitis A virus seroprevalence by age and world region, 1990 and 2005. *Vaccine*. 2010;28(41):6653–6657.
6. Cowie B, Locarnini SA. Epidemiology and prevention. In: Thomas HC, Lok ASF, Locarnini SA, Zuckerman AJ, editors. *Viral hepatitis*. Chichester: John Wiley & Sons; 2014. p. 43–62.
7. Pereira LMMB, Ximenes RAA, Moreira RC. Estudo de prevalência de base populacional das infecções pelos vírus das hepatites A, B e C nas capitais do Brasil. 2010. Disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/50071/estudo_prevalencia_hepatites_pdf_26830.pdf.
8. Irving GJ, Holden J, Yang R, Pope D. Hepatitis A immunisation in persons not previously exposed to hepatitis A. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;7:CD009051.
9. Ott JJ, Irving G, Wiersma ST. Long-term protective effects of hepatitis A vaccines. A systematic review. *Vaccine*. 2012;31(1):3–11.

10. Werzberger A, Mensch B, Kuter B, Brown L, Lewis J, Sitrin R, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A vaccine in healthy children. *N Engl J Med*. 1992;327(7):453–457.
11. Mayorga Pérez O, Herzog C, Zellmeyer M, Loáisiga A, Frösner G, Egger M. Efficacy of virosome hepatitis A vaccine in young children in Nicaragua: randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*. 2003;188(5):671–677.
12. Ott JJ, Wiersma ST. Single-dose administration of inactivated hepatitis A vaccination in the context of hepatitis A vaccine recommendations. *Int J Infect Dis*. 2013;17(11):e939–e944.
13. WHO position paper on hepatitis A vaccines. June 2012. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(28/29):261–276.
14. World Health Organization. Hepatitis A vaccines. July 2012. WHO position paper summary. Disponível em: http://www.who.int/immunization/position_papers/PP_hep_A_july2012_summary.pdf.
15. WHO position paper on hepatitis A vaccines: June 2012 - recommendations. *Vaccine*. 2013;31(2):285–286.

16. Brasil Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Vacina de hepatite A. Relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Brasília: Ministério da Saúde; 2012.

17. Vacchino MN. Incidence of Hepatitis A in Argentina after vaccination. *J Viral Hepat.* 2008;15 Suppl 2:47–50.

18. Cervio G, Trentadue J, D'Agostino D, Luque C, Giorgi M, Armoni J, et al. Decline in HAV-associated fulminant hepatic failure and liver transplant in children in Argentina after the introduction of a universal hepatitis A vaccination program. *Hepat Med.* 2011;3:99–106.

19. Vizzotti C, González J, Gentile A, Rearte A, Ramonet M, Cañero-Velasco MC, et al. Impact of the single-dose immunization strategy against hepatitis A in Argentina. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33(1):84–88.

20. Brasil Ministério da Saúde Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009.

21. Samandari T, Bell BP, Armstrong GL. Quantifying the impact of hepatitis A immunization in the United States, 1995-2001. *Vaccine*. 2004;22(31-32):4342–4350.
22. Brasil Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde. Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações. Informações Estatísticas - Coberturas. Disponível em: http://pni.datasus.gov.br/inf_estatistica_cobertura.asp.
23. Struchiner CJ, de Almeida LM, de Azevedo RS, Massad E. Hepatitis A incidence rate estimates from a pilot seroprevalence survey in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Epidemiol*. 1999;28(4):776–781.
24. Grummer-Strawn LM. Regression analysis of current-status data: an application to breast-feeding. *J Am Stat Assoc*. 1993;88(423):758–765.
25. Brasil Ministério da Saúde. Sistema de Informação de Agravos de Notificação - SINAN. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/>.

26. Brasil Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde. Sistema de Informações Hospitalares. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/nr>.
27. Anonychuk AM, Tricco AC, Bauch CT, Pham B, Gilca V, Duval B, et al. 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*. 2008;26(1):17–32.
28. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: Incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology*. 2006;44(6):1589–1597.
29. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. RBT 10 Anos – Análise qualitativa. *Registro Brasileiro de Transplantes*. 2007 Dezembro; p. 11–98.
30. Associação Brasileira de Transplantes de Órgãos. Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2005-2012). *Registro Brasileiro de Transplantes*. 2012;18(4):3–94.

31. Brasil Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Completas de Mortalidade - 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/tabuadevida/2010/>.

32. Brasil Ministério do Planejamento, Orçamento e Gestão Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Tábuas Abreviadas de Mortalidade por Sexo e Idade: Brasil, Grandes Regiões e Unidades da Federação - 2010. No. 30 in Estudos e Pesquisas - Informação Demográfica e Socioeconômica. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 2013.

33. Hepatite A nas regiões brasileiras. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais. 2012;3(1):10–18.

34. Hepatite A no Brasil. Boletim Epidemiológico - Hepatites Virais. 2012;3(1):7–9.

35. Russell RT, Feurer ID, Wisawatapnimit P, Pinson CW. The validity of EQ-5D US preference weights in liver transplant candidates and recipients. Liver Transpl. 2009;15(1):88–95.

36. Sartori AMC, de Soárez PC, Novaes HMD, Amaku M, de Azevedo RS, Moreira RC, et al. Cost-effectiveness analysis of universal childhood hepatitis A vaccination in Brazil: regional analyses according to the endemic context. *Vaccine*. 2012;30(52):7489–7497.

37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Hepatites virais: o Brasil está atento. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.

38. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.

39. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. Perguntas e Respostas Frequentes. Pergunta 13. Disponível em: http://conselho.saude.gov.br/web_comissoes/conep/aquivos/documentos/08_set_perguntas_respostas.pdf.

40. Innis BL, Snitbhan R, Kunasol P, Laorakpongse T, Poopatanakool W, Kozik CA, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA*. 1994;271(17):1328–1334.

41. World Health Organization. Projected Vaccine Wastage. Disponível em: http://apps.who.int/immunization_delivery/systems_policy/logistics_projected_wastage/en/index.html.

42. Ferraz ML, Silva AE, Macdonald GA, Tsarev SA, Di Bisceglie AM, Lucey MR. Fulminant hepatitis in patients undergoing liver transplantation: evidence for a non-A, non-B, non-C, non-D, and non-E syndrome. *Liver Transpl Surg.* 1996;2(1):60–66.

43. Banco Central do Brasil. Indicadores Econômicos - Produto Interno Bruto. 2014. Disponível em: <http://www.bcb.gov.br/pec/indeco/port/ie1-51.xls>.

44. Suwantika AA, Yegenoglu S, Riewpaiboon A, Tu HAT, Postma MJ. Economic evaluations of hepatitis A vaccination in middle-income countries. *Expert Rev Vaccines.* 2013;12(12):1479–1494.