



**INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE
CIÊNCIAS DA VIDA E DA NATUREZA
(ILACVN)**

SAÚDE COLETIVA

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA TAK-003 (QDENGAR[®]) EM
ADOLESCENTES DE 10 A 14 ANOS EM UMA REGIÃO DE ALTA INCIDÊNCIA DE
DENGUE NO BRASIL**

ISAAC DE ARAUJO CASTRO VASCONCELOS

Foz do Iguaçu
2025

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA TAK-003 (QDENGAR[®]) EM ADOLESCENTES
DE 10 A 14 ANOS EM UMA REGIÃO DE ALTA INCIDÊNCIA DE DENGUE NO BRASIL**

ISAAC DE ARAUJO CASTRO VASCONCELOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Saúde Coletiva.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Kenji Nampo
Coorientador: Prof. Dr. Sóstenes Mistro

Foz do Iguaçu
2025

ISAAC DE ARAUJO CASTRO VASCONCELOS

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA TAK-003 (QDENGAR[®]) EM ADOLESCENTES
DE 10 A 14 ANOS EM UMA REGIÃO DE ALTA INCIDÊNCIA DE DENGUE NO BRASIL**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Latino-Americano de Ciências da Vida e da Natureza da Universidade Federal da Integração Latino-Americana, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Saúde Coletiva.

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dr. Fernando Kenji Nampo
UNILA

Prof.^a Dr.^a Carmen Justina Gamarra
UNILA

Prof.^a Dr.^a Elaine Della Giustina Soares
UNILA

Prof.^a Dr.^a Isabella Piassi Dias Godói
UFRJ

Foz do Iguaçu, _____ de _____ de _____.

Dedico este trabalho a todos aqueles que foram bons encontros, que me dispuseram vários momentos de contentamento e alegria.

AGRADECIMENTOS

Não pretendo fazer o esforço de colocar aqui todos que fizeram parte da minha formação. Seria inútil, não se forma completamente como profissional, estudante, cidadão e humano apenas durante a atividade acadêmica.

Agradeço aos professores orientadores que foram fundamentais nesse processo de estudante e sanitarista. Prof. Fernando Kenji Nampo, por fazer a prática baseada em evidência mostrando que a pessoa que vai tratar a evidência é tão importante quanto a evidência em si. Prof. Sóstenes Mistro, que se mostrou atencioso com um trabalho tão distantes e o possibilitou ser realizado.

Aqueles professores que fizeram parte da minha formação como sanitarista: Ana Paula Fonseca, Anaxsuell Fernando da Silva, Claudia B. Soares, Gladys Amélia Velez Benito, Gustavo Vieira, Jeane Medeiros, Karine dos Santos, Leticia Priscilla Arantes, Lorena de Freitas, Regiane Campos, Rodne De Oliveira, Walfrido Kuhl Svoboda. Aos professores Pepe Robledo (José Ignacio Monteagudo Robledo), Luiza Damboriarena, Gonzalo Patricio Montenegro Vargas e Samuel Fernando Adami que me acolheram em disciplinas ofertadas fora do curso de saúde coletiva e com seus conhecimentos, me mostraram que para promoção da saúde entender o que é o ser humano, como se comunica, organiza e dispõe no território é fundamental.

Aqueles professores com quem trabalhei de alguma forma ao longo da graduação: Carlos Guilherme Meister Arenhart, Ehideé Isabel Gómez La Rotta, Giuliano Silveira Derrosso, Fernando Kenji Nampo, Érika Marafon Rodrigues Ciacchi, Carmen Justina Gamarra e Elaine Della Giustina Soares que deixaram marcas na minha formação. Agradeço especialmente à professora Isabella Piassi Dias Godói, que, juntamente com Carmen e Elaine, compõem a banca do meu Trabalho de Conclusão de Curso. A universidade pública e de qualidade só se torna possível com a dedicação e o respeito com que tratam o trabalho.

Estendo minha gratidão aos Técnicos Administrativos em Educação, em especial aos do ILACVN, nas figuras de Arides Rodrigues da Silva Júnior, Simone Cristina Camargo, Denise Sayuri Oda Nampo e da PROEX cujo os trabalhos cuidadosos muitas vezes sustentam o funcionamento da universidade possibilitando ensino, pesquisa e extensão.

Agradeço a quem me acompanhou fora da universidade e tenho comigo antes de entrar no curso, de tantos nomes, cito Jão (João C. Rodrigues), Jhenifer de Godói e em destaque Ueldon Eliel do Santos Gonçalves, que é um companheiro de caminho. Se o passado é o que levou o presente e o futuro, vocês e tantos outros fazem um hoje e amanhã muito mais leve e potente.

Agradeço aos alunos que fazem a formação de sanitarista da Unila ser o que ela é, aqueles que já estavam antes de mim, em especial Thayna Alves, Cássia Kaspari e Carla Jordana. Aos que caminharam comigo desde que cheguei em 2021, destaco Gabriella R. M. S., J. Eduardo C. Curo, Judete, Juliamene V., L. Katherine, Louveda, Lounadjina J., Luis I. M. Segura, Magdalina e Susan. E aqueles que chegaram depois de mim, como o pessoal do Centro Acadêmico, Pablo B., Fernanda I., M. Eduarda. V. Beatriz, Matheus H., Marie C. Tenho certeza de que o esforço de vocês será capaz de levar muito mais do que a ausência de doença.

Sou grato em especial a três pessoas, Lari -Larissa Xavier de Miranda- (agora sinto liberdade de chamar você no diminutivo) você é capaz e merece chegar onde os sonhos alcançam; Ana Júlia dos Santos Araújo , que desejo um futuro tão encantador quanto ela é, as suas dificuldades não serão nada em comparação a tudo que você alcançará; Vitória Barbosa de Souza Nímia, a quem quero agradecer muitíssimo por estar perto nesse momento da minha vida, ela não seria tão feliz sem você, forte e amável, te guardo como em um relicário que traz a memória o que tem de bom nesse mundo; minhas conquistas são suas também!

A Universidade que tanto me deu motivos para agradecer também me ofereceu a oportunidade de aprender no estágio na 9ª regional de saúde, em especial a supervisora Franciele Rodrigues de Melo, a colega de mesa Denize Fagundes e a Luzia de Souza.

À minha família, meus pais e irmão, agradeço pela paciência e suporte. São muitos anos de estudo possíveis por esse apoio.

Por fim à Deus. A quem não consigo medir o tanto que fez por mim, mas que está mais em mim do que eu mesmo.

– Obrigado, mas nada tenho a dizer a vocês.

*No silêncio comprido, meus olhos se encheram de
lágrimas. O velho do fundo falou:*

*– Deixe de ser bobo. Se você estudou tem de saber
alguma coisa que sirva pra nós.*

Épuras do Social, Joel Rufino dos Santos

RESUMO

A dengue é uma doença infecciosa febril aguda com impactos importantes de morbidade e custos para o sistema de saúde, o que torna relevante a investigação das intervenções propostas à luz não apenas de sua efetividade, mas também dos custos envolvidos.

Objetivo: investigar o custo-efetividade da vacina TAK-003 (Qdenga) na proteção da população adolescente 10-14 anos alvo da estratégia de vacinação em uma região de alta incidência da doença no Brasil (9ª Regional de Saúde do Paraná). **Metodologia:** A técnica de avaliação foi apresentada a partir dos aspectos epidemiológicos e de custo da doença e dados de eficácia da vacina, além de aspectos teóricos da metodologia empregada. Os dados foram simulados no ambiente de programação RStudio 2023.03.0+386 *Cherry Blossom* com a linguagem de programação R. Foram considerados 4 estados (saudável, sintomático, grave e morte) a partir de uma coorte de Markov probabilística contando com a multiplicação da matriz de condição epidemiológica tanto com médias anuais da 9ª Regional de Saúde do Paraná, coletadas em sistemas de informação públicos (SIM e SINAM), quanto a efetividade da vacinação. Os resultados passaram por uma taxa de correção de 5% e análise de sensibilidade probabilística.

Resultados: A vacina foi custo-efetiva após 16 anos, com economia de gastos a partir do 12º ano de implementação da estratégia com adesão perfeita e de 60,5%. Os custos *per capita* foram de R\$ 856,87 com 100% de cobertura e R\$ 908,53 com 60,5% em comparação aos R\$ 987,64 dos custos de tratamento sem vacinação; com 11,024 QALYs ganhos para o tratamento vacinal de cobertura perfeita e 10,838 comparados a 10,553 QALYs para o tratamento padrão. A vacina manteve sua dominância após a aplicação da análise de sensibilidade, com todas as simulações resultando em um valor negativo de custo-efetividade incremental. **Conclusão:** Recomendamos a aplicação da vacinação e busca de uma estratégia ampla para que os custos gerem economia em um horizonte de tempo mais breve. Sugere-se que estudos futuros sejam realizados para incrementar a robustez da análise atual, com aplicação de custos indiretos e acesso à vacinação. Para cenários específicos, gestores locais podem se utilizar do código de linguagem R disponibilizado para análise de custo-efetividade.

Palavras-chave: Qdenga. Análise de custo-efetividade. Vacinação. Avaliação econômica. Cadeias de Markov. Dengue.

RESUMEN

El dengue es una enfermedad infecciosa febril aguda con importantes impactos en morbilidad y costos para el sistema de salud, lo que hace relevante la investigación de las intervenciones propuestas no solo en términos de su efectividad, sino también de los costos involucrados. **Objetivo:** Investigar el costo-efectividad de la vacuna TAK-003 (Qdenga) en la protección de la población adolescente de 10-14 años, objetivo de la estrategia de vacunación en una región brasileña de alta incidencia (9ª Regional de Salud de Paraná). **Metodología:** La técnica de evaluación se presentó a partir de aspectos epidemiológicos y de costos de la enfermedad, datos de eficacia de la vacuna y aspectos teóricos de la metodología empleada. Los datos se simularon en el entorno de programación RStudio 2023.03.0+386 Cherry Blossom con el lenguaje de programación R. Se consideraron 4 estados (sano, sintomático, grave y muerte) a partir de una cohorte de Markov probabilística, multiplicando la matriz de condición epidemiológica con promedios anuales de la 9ª Regional de Salud de Paraná, recolectados de sistemas públicos de información (SIM y SINAM), y la efectividad de la vacunación. Los resultados se ajustaron con una tasa de corrección del 5% y un análisis de sensibilidad probabilístico. **Resultados:** La vacuna fue costo-efectiva después de 16 años, con ahorro en gastos a partir del 12º año de implementación de la estrategia, tanto con adherencia perfecta (100%) como con una cobertura del 60,5%. Los costos per cápita fueron de R\$ 856,87 con vacunación a cobertura completa (100%) y R\$ 908,53 con una cobertura del 60,5%, en comparación con los R\$ 987,64 del tratamiento estándar sin vacunación. En términos de efectividad, se obtuvieron 11,024 AVAC (años de vida ajustados por calidad) con la vacunación a cobertura perfecta y 10,838 AVAC con cobertura del 60,5%, frente a los 10,553 AVAC del tratamiento convencional. La vacuna mantuvo su dominancia económica tras el análisis de sensibilidad, con todas las simulaciones mostrando un valor negativo de costo-efectividad incremental. **Conclusión:** Recomendamos la aplicación de la vacunación y la búsqueda de una estrategia amplia para que los costos generen ahorros en un plazo más corto. Se sugiere que futuros estudios incrementen la solidez del análisis actual, incorporando costos indirectos y acceso a la vacunación. Para escenarios específicos, los gestores locales pueden utilizar el código en lenguaje R proporcionado para el análisis de costo-efectividad.

Palabras clave: Qdenga. Análisis de costo-efectividad. Vacunación; Evaluación económica; Cadenas de Markov.

ABSTRACT

Dengue is an acute febrile infectious disease with significant morbidity impacts and costs for the health system, making it relevant to investigate proposed interventions not only in terms of their effectiveness but also the costs involved. **Objective:** To investigate the cost-effectiveness of the TAK-003 (Qdenga) vaccine in protecting the adolescent population aged 10-14, the target of the vaccination strategy in a high-incidence Brazilian region (9th Health Regional of Paraná). **Methodology:** The evaluation technique was presented based on epidemiological and cost aspects of the disease, vaccine efficacy data, and theoretical aspects of the methodology employed. Data were simulated in the RStudio 2023.03.0+386 Cherry Blossom programming environment using the R programming language. Four states were considered (healthy, symptomatic, severe, and death) using a probabilistic Markov cohort based on the multiplication of the epidemiological condition matrix with both annual averages from the 9th Health Regional of Paraná, collected from public information systems (SIM and SINAM), and vaccination effectiveness. Results underwent a 5% correction rate and probabilistic sensitivity analysis. **Results:** The vaccine was cost-effective after 16 years, with cost savings starting from the 12th year of strategy implementation under both perfect adherence (100% coverage) and partial coverage (60.5%). Per capita costs were R\$ 856.87 with full vaccination coverage (100%) and R\$ 908.53 with 60.5% coverage, compared to R\$ 987.64 for standard treatment without vaccination. In terms of effectiveness, vaccination yielded 11.024 QALYs (quality-adjusted life years) under full coverage and 10.838 QALYs with 60.5% coverage, versus 10.553 QALYs for standard treatment. The vaccine maintained its economic dominance after sensitivity analysis, with all simulations showing a negative incremental cost-effectiveness value **Conclusion:** We recommend vaccine implementation and the pursuit of a broad strategy to achieve cost savings in a shorter timeframe. Future studies are suggested to enhance the robustness of the current analysis by incorporating indirect costs and vaccination access. For specific scenarios, local managers may use the provided R language code for cost-effectiveness analysis.

Key words: Qdenga. Cost-effectiveness analysis. Vaccination. Economic evaluation; Markov chains.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Representação das interações entre os estados de transição com eficácia na estratégia atual sem vacinação na 9ª regional.....	33
Figura 2 – Representação das interações entre os estados de transição com eficácia da vacina na 9ª regional.....	34
Figura 3 – Fronteira de Eficiência da vacina comparado às estratégias propostas na modelagem (100% de cobertura, 60,5% e sem vacinação).....	42
Figura 4 – Fronteira de Eficiência da vacina comparado às estratégias propostas na modelagem (100% de cobertura, 60,5% e sem vacinação) e desconto de 0,05.....	43
Figura 5 – Gráfico de custo e efetividade acumulados em ciclos comparado às estratégias propostas na modelagem (100% de cobertura, 60,5% e sem vacinação)..	44
Figura 6 – Figura da análise de sensibilidade probabilística.....	46

LISTA DE TABELAS E QUADROS

Tabela 1 – Incidência (taxa de incidência) de dengue por 100.000 habitantes na 9ª Regional de Saúde do Paraná (2022-2024).....	21
Tabela 2 – Taxa de incidência de casos de dengue por 100.000 habitantes, Brasil (2022-2024).....	22
Tabela 3 – Taxa de incidência de dengue por 100.000 habitantes população 10-14 anos, Brasil (2024).....	22
Tabela 4 – Situação de fabricação das vacinas profiláticas para dengue (2024).....	24
Tabela 5 – Efetividade das vacinas a partir dos sorotipos da 9ª Regional por desfecho em saúde.....	25
Tabela 6 – Comparação das análises econômicas por tipo de comparação, medida avaliada e avaliação da consequência.....	28
Tabela 7 – Matriz (T) de dois estados representando as transições de Markov.....	30
Tabela 8 – Parâmetros usados no modelo contendo valor, distribuição para Análise probabilística e fonte.....	36
Tabela 9 – Matriz de transição com a probabilidade de transição de cada estado a partir da eficácia da estratégia atual sem vacinação.....	40
Tabela 10 – Matriz de transição com a probabilidade de transição de cada estado a partir da eficácia da vacinação.....	40
Tabela 11 – Resultados médios de desfechos de saúde e econômicos per capita com 5% de desconto.....	41
Tabela 12 – Dados de entrada médios de desfechos de saúde e econômicos per capita em reais referentes aos anos de 2024 e 2025.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS

ACE	Análise de Custo-Efetividade
ATS	Avaliação de Tecnologias da Saúde
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CHEERS	Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards
DALY	Disability Adjusted Life Year
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
mRNA	Ácido Ribonucleico Mensageiro
OCDE	Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico
OMS	Organização Mundial da Saúde
Provigia	Programa Estadual de Fortalecimento da Vigilância em Saúde
QALY	Quality-Adjusted Life Year (Anos de Vida Ajustados por Qualidade)
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SINAM	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SUS	Sistema Único de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	18
2.1 OBJETIVO GERAL	18
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	18
3 REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 A DENGUE	18
3.1.1 As vacinas aprovadas no Brasil	20
3.1.2 Epidemiologia e impacto	20
3.1.3 Vacina Qdenga: Características	23
3.2 ECONOMIA DA SAÚDE	25
3.2.1 Avaliação de tecnologias de saúde	26
3.2.2 Avaliação econômica de saúde	27
3.3 MODELOS DE MARKOV: CONCEITOS E APLICAÇÕES	29
4 METODOLOGIA	30
4.1 TIPO DE ESTUDO	30
4.2 CONTEXTO E LOCAL DO ESTUDO	31
4.3 PERSPECTIVA DO ESTUDO	31
4.4 COMPARAÇÃO	31
4.5 HORIZONTE TEMPORAL	32
4.6 TAXA DE DESCONTO	32
4.7 DESFECHOS EM SAÚDE AVALIADOS	32
4.8 MODELO ANALÍTICO	32
4.8.1 Estrutura do modelo para análise de decisão	33
4.8.2 Ciclos de Markov para evolução temporal	34
4.8.3 Transições entre estados	34
4.8.4 Estrutura clínica	35
4.8.5 Premissas do modelo	35
4.9 PARÂMETROS	35
4.9.1 Análises e suposições	38
4.9.2 Premissas e pressupostos	38
4.10 CUSTOS E DESFECHO	38
4.10.1 Resultados de saúde	38
4.10.2 Mortalidade evitada	39
4.10.3 Casos de Dengue evitados	39
4.10.4 Anos de Vida Ajustados por Qualidade (QALYs)	39
4.10.5 Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)	39
5 RESULTADOS	40
5.1 RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI)	41
5.2 COMPARAÇÃO COM LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE	44
5.3 ANÁLISE DE INCERTEZA	45

6. DISCUSSÃO	46
6.1 IMPACTO DOS CUSTOS E DESFECHOS	47
6.2 IMPLICAÇÕES PARA POLÍTICAS DE SAÚDE	48
6.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO	49
7. CONCLUSÃO	51
REFERÊNCIAS	51
APÊNDICES	56

1 INTRODUÇÃO

Cerca de metade da população mundial está exposta ao risco de contrair dengue. Estimativas indicam a ocorrência de 100 a 400 milhões de casos anualmente, o que resulta em uma taxa de incidência global de até 5.000 casos para cada 100.000 habitantes (Cogan, 2024). A relevância desses números transcende o impacto clínico imediato, gerando implicações sociais e econômicas significativas, especialmente nos países de baixa e média renda, onde os surtos sobrecarregam sistemas de saúde já fragilizados. Nesse contexto, a avaliação de novas tecnologias para prevenção e controle da dengue deve considerar não apenas sua eficácia e aplicabilidade, mas também sua viabilidade diante dos limites orçamentários e da alocação restrita de recursos disponíveis para a saúde pública em diferentes cenários.

Conciliando necessidades e desfechos econômicos e de saúde, análises de custo-efetividade (ACE) tem 3 componentes básicos: custos da intervenção, custos economizados pela intervenção, efeitos de saúde da intervenção (Hodgson, 1994). O sistema de saúde busca prevenir doenças e diminuir a incidência e a ACE busca observar o impacto da tecnologia em sentidos econômicos e de saúde, de tal modo que é importante a análise ser feita em regiões de alta incidência, onde ocorrem os maiores custos com tratamento e os custos da tecnologia empregada podem ser mais efetivos, como descrito por Elsner (2018) com a vacinação da dengue na Bolívia.

Tratar sobre a relação da economia e da saúde é relevante sob diversos aspectos. Arrow (1969), em um texto considerado marco fundador da economia da saúde moderna, oferece fundamentos para essa justificativa. Um dos principais argumentos do autor é que, ao se considerar a saúde como mercadoria, torna-se evidente que a ausência do acesso adequado aos cuidados médicos pode gerar perdas sociais e econômicas muito maiores do que aquelas associadas a outros bens. Dentre essas perdas, destaca-se a potencial redução na capacidade produtiva do indivíduo, comprometendo sua capacidade de gerar renda (*earning ability*)¹. Ademais, pensar o usuário do serviço de saúde como um ator que seguirá consumindo uma mercadoria fundamental para que subsista justifica a importância das relações econômicas como um bem a ser investido. Resta então declarar onde serão investidos recursos, sobretudo sob

¹Para Arrow (1969) outra característica dos serviços de saúde é a imprevisibilidade do cuidado médico, excetuando os cuidados preventivos, existe a dificuldade de se saber qual serviço será consumido de saúde, pela mercadoria ser consumida apenas quando já está se necessitando (doente), o que dificultaria ainda mais o papel do *pagador* e profissional de saúde.

a óptica de que todo recurso é limitado.

Naturalmente, a decisão em saúde precisa de subsídios para ocorrer. O processo de tratamento de doenças e promoção à saúde, deve se pautar sobretudo por informações e busca pela efetividade e eficácia da decisão, isso porque esses dois princípios, respectivamente, significam a capacidade do processo de gerar os efeitos desejados em etapas controladas e a noção de implementação e aprimoramento dos objetivos, independentemente da insuficiência e da falta da capacidade de especificação e previsibilidade dos objetivos iniciais (Marinho; Reis, 2022). O ato de escolher como devemos investir nos serviços de saúde passa também a significar “quem deve viver?”². A resposta passa pela noção de não mensurabilidade do preço da vida, mas também pela necessidade de um processo mediado por escolhas que dirão onde serão empregados recursos na saúde.

Mesmo com o uso de estratégias inovadoras no combate à dengue, como a liberação de mosquitos infectados por *Wolbachia*, inseticidas e ações comunitárias, as opções de tratamento da dengue seguem limitadas, sendo voltadas ao tratamento clínico dos sintomas e na prevenção de complicações. Não há tratamento antiviral específico para a doença, o que reforça o papel preventivo da vacinação. Nesse contexto, a introdução da vacina TAK-003 no sistema público de saúde brasileiro representa um avanço importante, especialmente por sua eficácia contra a dengue e pela segurança demonstrada nos ensaios clínicos (Gurgel-Gonçalves; Oliveira; Croda, 2024).

A pergunta desta pesquisa parte da farmacoeconomia³. Buscaremos responder à questão norteadora “qual é a custo-efetividade (custo-utilidade) da vacina TAK-003 em uma região brasileira de alta incidência da dengue?”.

Para responder à nossa pergunta de pesquisa, adotamos uma metodologia que contempla tanto a análise dos recursos e da viabilidade econômica quanto o compromisso ético com a vida (Campos, 2000) seguindo as recomendações da *Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022* (CHEERS 2022) (Husereau *et al.*, 2022).

Essa abordagem se traduz na busca pelas melhores tecnologias disponíveis para a melhora das condições de saúde da população. A avaliação

² Referência ao clássico “*Who Shall Live*” escrito por Victor Fuchs em 1974.

³ Segundo McGhan e Arnold (2009) A Farmacoeconomia é um campo de estudo que tem como objetivo “avaliar o comportamento ou bem-estar de indivíduos, empresas e mercados relevantes para o uso de produtos, serviços e programas farmacêuticos”

econômica que apresentamos neste trabalho busca contribuir para um serviço de saúde mais eficiente, interpretando esse princípio como uma “relação entre valores ótimos e valores observados dos recursos consumidos e resultados obtidos (Marinho; Reis, 2022).” A análise buscou, assim como deveriam ser empregadas análises relacionadas à mensuração da eficiência, ser algo favorável à sociedade e ao Sistema Único de Saúde (SUS).

Neste trabalho, considerou-se que ser favorável ao SUS e às políticas públicas significa adotar uma postura comprometida com a promoção de decisões fundamentadas em evidências. Essas decisões, ao se alinharem a um modelo de saúde baseado em evidências, geram uma série de benefícios diretos e indiretos, incluindo maior acesso a informações qualificadas sobre tratamentos eficazes, maior probabilidade de sucesso na implementação de programas e políticas, e o uso mais eficiente de recursos públicos e privados, objetivo da economia da saúde (Brownson, 2018).

Considerar a situação de saúde de uma população é essencial para se evitar decisões equivocadas na alocação dos recursos destinados ao financiamento dos serviços de saúde. No destino do dinheiro, a incidência e prevalência de determinada comorbidade pode ser fundamental. Nesse contexto, a dengue se destaca como uma preocupação prioritária para a saúde pública devido ao seu alto potencial de morbidade. A ampla distribuição geográfica do vetor faz com que mais da metade da população mundial esteja em risco de contrair a doença (Ashraf, Patwary, Rodriguez-Moralez, 2023).

Para esta pesquisa, utilizamos os dados da 9ª Regional de Saúde do Paraná. No ano de 2024, por exemplo, cerca de 1.763 crianças e adolescentes de 10 a 14 anos (público-alvo da vacinação) tiveram suspeita de dengue no ano de 2024, resultando em uma taxa de incidência de 5.000 casos por 100.000 habitantes (Brasil, 2025a).

Neste trabalho, apresentamos o panorama sobre a vacina TAK-003, a modelagem e a lógica traçada para prever o cenário da dengue em alguns anos (caso não haja mudança no cenário epidemiológico), os custos que o sistema de saúde tem com o tratamento do usuário com dengue e os cenários possíveis que existirão caso seja aplicada a estratégia de vacinação proposta.

Por fim, este trabalho discute sobre como essa estratégia de vacinação pode impactar políticas públicas e apresenta as limitações do estudo, esperando promover o uso e compartilhamento das ferramentas utilizadas com a comunidade científica e gestora local.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL.

Avaliar o custo-efetividade da vacina Qdenga (TAK-003) em uma região de alta incidência de dengue, comparando-a com as estratégias atuais de prevenção e tratamento da dengue da 9º Regional de Saúde do Paraná.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Reunir dados epidemiológicos sobre morbimortalidade da dengue na 9º Regional de Saúde do Paraná.
- Coletar dados sobre investimentos e gastos com saúde relacionados ao tratamento da dengue.
- Estimar os custos da dengue no serviço de saúde com base em revisão da literatura.
- Revisar a efetividade da TAK-003 a partir da busca de estudos de diferentes desenhos.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 A DENGUE

Eis o papel do mosquito, como o principal controle malthusiano para a natalidade humana, nessa tétrica visão apocalíptica. Esse domínio incontestado sobre a morte é causado majoritariamente por apenas dois agressores sem qualquer consequência para eles - mosquitos dos gêneros Anopheles e Aedes (Winogard, 2022).

O vírus da dengue é endêmico em mais de 100 países, com mais de 400 milhões de casos e 22.000 mortes anualmente (Ashraf; Patwary; Rodriguez-Morales, 2024). No Brasil, em 2024, foram registrados mais de 2,4 milhões de casos e 2400 mortes relacionadas à doença (Brasil, 2025 a).

Transmitido pelo mosquito *Aedes Aegypti*, a dengue tem características importantes que afetam seu tratamento e o desenho de uma estratégia de imunização. Uma das principais peculiaridades é a existência de pelo menos 5 sorotipos distintos que possuem constituição antigênica diferenciada (Mustafa *et al.*, 2014), sendo 4 de

preocupação epidemiológica. Assim, o indivíduo adquire imunidade para o sorotipo específico, mas não para outro (Catão, 2012). Cada um desses sorotipos tem a capacidade de causar tanto os sintomas mais clássicos quanto estados mais graves, como a febre hemorrágica.

Mesmo tendo a capacidade de se agravar, a dengue também tem como manifestação clínica seu estado assintomático, o que historicamente coloca como imprecisa a afirmação categórica sobre o início de sua presença no território brasileiro (Salles *et al*, 2018). Podemos apenas afirmar que sua presença no continente americano se deu a partir do século XVIII a partir de surtos documentados na região.

No Brasil, o primeiro surto documentado foi em Recife (PE) em 1685. Na época, as principais preocupações estavam voltadas para a febre amarela, que já era alvo de campanhas de controle desde o século XVI (enquanto a dengue só passou a gerar atenção significativa na segunda metade do século XX) (Teixeira; Barreto, 1996) A situação com o vetor foi controlada, a ponto do *Aedes* ter sido considerado erradicado por 30 anos entre as décadas de 1950 e 1980, resultado de esforços campanhistas como os de Oswaldo Cruz, que eliminou o vetor e obrigou a população a tomar vacinas (Salles *et al.*, 2018).

Historicamente, campanhas de erradicação do vírus passaram pelo controle do vetor. Com cooperações internacionais e entendimento disseminado no Brasil por nomes como Ribas, Lutz e Oswaldo Cruz, se passou a indicar a importância do combate às larvas do mosquito, sendo o seu controle fundamental. As ações dependiam de uma articulação internacional, de modo que mudanças nas perspectivas e prioridades em saúde, destacada pela diminuição de investimento no combate à febre amarela nos anos de 1960 ajudam a explicar a falha na continuidade da erradicação do mosquito (Idem, 2016.)

Com essas falhas, em 1976 o *Aedes* foi novamente identificado no Brasil, na cidade de Salvador (BA), posteriormente no Rio de Janeiro (RJ) e em Boa Vista (RR). O estado do Rio de Janeiro em 1986 teve um surto de dengue que dispersou os vetores virulentos pelo país, coadunando com a situação do continente que no começo da década de 1980 teve em Cuba 344.203 casos, com 116.143 hospitalizações (Teixeira; Barreto, 1996).

O processo de globalização, seus impactos na cadeia produtiva, conjugados com a falha nos programas de erradicação do vetor, implicam novas formas de tratamento e profilaxia. Assim, conjugando o momento técnico científico e das relações

político-sociais, a produção de uma vacina contra a dengue tornou-se um processo cada vez mais factível (Milstien; Kaddar; Kieny, 2006).

3.1.1 As vacinas aprovadas no Brasil

A vacinação em regiões com altas taxas de transmissão foi uma possibilidade que surgiu na década passada. Em 2015, entendendo a necessidade de implementação do controle vacinal do vírus, a Anvisa publicou a aprovação da vacina CYD-TDV (Dengvaxia®) da empresa Sanofi, aprovada em outros países da América Latina também.

A vacinação, mesmo sendo considerada eficaz para a redução de incidência na população que já tinha tido dengue, chegou a ocorrer pelo SUS apenas no Estado do Paraná. A Dengvaxia® não era suficientemente eficaz para casos de pessoas que não tiveram dengue em momentos anteriores (Dias-Quijano, 2024). Esse fato, somada a necessidade de melhor compreensão quanto ao público alvo da campanha de vacinação, os custos adicionais com capacitação de recursos humanos para lidar com a tecnologia nova e o desconhecimento do preço real desta vacina a partir de uma avaliação direcionada ao SUS levaram à conclusão de não inserção da vacina em todo o território nacional pelo Sistema único de Saúde (Brasil, 2016b).

Mesmo com esse entendimento, a possível inserção da vacina no plano nacional de vacinação (PNI) passou por outras discussões, como a da audiência de 11 de abril de 2017 na Câmara dos deputados. Como critérios para a adoção da vacina alguns fatores levantados foram: consenso na comunidade científica, proteção contra os 4 sorotipos correntes no país, produção de imunidade em dose única, eficácia de longa duração e não produzir eventos adversos graves (Brasil, 2017a). Esses critérios não foram cumpridos de maneira satisfatória, além disso, após aprovação inicial pela Anvisa, estudos alertaram o possível risco de desenvolvimento e agravamento da dengue para pessoas soronegativas que fizessem o uso da vacina (Brasil, 2017b).

Houveram manifestações e posicionamento de organizações, como a Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO) e a Sociedade Brasileira de Imunização (SBIIm), recomendando a interrupção da campanha no Paraná (Associação Brasileira de Saúde Coletiva, 2018) e (Sociedade Brasileira de Imunizações; 2017). A Sanofi em 2025 descontinuou a fabricação e importação do medicamento para o Brasil devido à falta de demanda (Sanofi, 2025).

Na atual estratégia de vacinação, promovida com a vacina TAK-003®, a região a ser abastecida com a vacina deve ao menos possuir uma cidade de grande porte, ter maior predominância do sorotipo 2 da dengue e alta transmissão registrada em 2023 e 2024 (Brasil, 2024a).

3.1.2 Epidemiologia e impacto

A 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná tem como cidade sede Foz do Iguaçu e atende os critérios do Ministério da Saúde para receber essas vacinas. A condição epidemiológica de Foz do Iguaçu é de alerta, gerando alta demanda por atendimento nos serviços de saúde e aponta para uma tendência preocupante, reforçando a condição epidemiológica apresentada na tabela 1 (Meira, 2021).

Tabela 1 – Incidência (taxa de incidência) de dengue por 100.000 habitantes na 9ª Regional de Saúde do Paraná (2022-2024)

Cidade	2022	2023	2024
Foz do Iguaçu	8719 (2986,92)	45383 (15455,11)	14459 (4893,06)
Itaipulândia	225 (1941,66)	682 (5793,9)	1177 (9821,43)
Matelândia	2700 (14478,76)	141 (748,45)	1230 (6466,2)
Medianeira	3154 (5735,8)	993 (1771,92)	3728 (6526,61)
Missal	144 (1280,46)	254 (2253,57)	934 (8264,76)
Ramilândia	48 (1127,03)	30 (704,72)	320 (7453,99)
Santa T. de Ita.	159 (646,5)	2552 (10277,48)	1141 (4553,98)
São Miguel do Iguaçu	533 (1793,28)	1715 (5723,92)	2269 (7513,74)
Serranópolis do Iguaçu	68 (1334,9)	90 (1761,6)	211 (4106,66)
Total	15750	51840	25469

Fonte: Painel de monitoramento de arboviroses. Ministério da Saúde, 2024. Dados coletados em Agosto de 2025

A condição epidemiológica não é única desta região sanitária, mas acompanha um contexto global e nacional de evolução das arboviroses (Souza *et al.*, 2024.) O sul do Brasil, especialmente nos últimos anos (tabela 2), tem sofrido um aumento de incidência nos casos da arbovirose, sendo justificável a aplicação de estratégias inovadoras para a prevenção e controle de arboviroses, como as vacinas.

Tabela 2 – Taxa de incidência de casos de dengue por 100.000 habitantes, Brasil (2022-2024)

Região	2022	2023	2024
Região Norte	289,85	199,28	331,98
Região Nordeste	444,82	191,89	645,22
Região Sudeste	531,81	935,03	4911,93
Região Sul	1031,16	1303,08	4026,70
Região Centro-Oeste	2094,63	1142,30	4150,99
Média	878,45	754,32	2813,36

Fonte: Painel de monitoramento de arboviroses. Ministério da Saúde, 2024. Dados coletados em fev. 2025

Evidentemente a aplicação das vacinas depende de sua disponibilidade, o que justifica a adoção de critérios de priorização para a determinação dos grupos a fazer uso dessa medida. Leva-se em consideração a situação epidemiológica da região, que, conforme demonstrado na Tabela 3 é alarmante, e as características específicas e recomendações oficiais de uso da vacina, emanadas pelos diferentes níveis de gestão em saúde.

Tabela 3 – Taxa de incidência de dengue por 100.000 habitantes população 10-14 anos, Brasil (2024)

Região	2024
Região Norte	303,22
Região Nordeste	865,73
Região Sudeste	5085,16
Região Sul	4031,79
Região Centro-Oeste	3820,83
Brasil	3129,96
9ª Regional	5941,43

Fonte: IBGE e Painel de Monitoramento de Arboviroses. Dados coletados em fev. 2025

A dengue, além de afetar as condições de vida das populações, impacta os recursos dos diversos atores da sociedade, gerando gastos financeiros (Marczell *et al.*, 2024) que são agravados com a evolução e piora das situações de saúde e morbidade.

Assim, para mitigar os impactos epidemiológicos que geram

consequências tanto para a morbidade e mortalidade, quanto diminuindo custos no setor de saúde, justificamos a vacinação como medida adicional àquelas tradicionais de prevenção da dengue ligados ao controle do vetor⁴. Não esquecendo que todas essas medidas, mais inovadoras ou tradicionais, devem incluir a participação da comunidade ou mobilização social para garantir sua efetividade (Alvarado Castro *et al.*, 2017).

3.1.3 Vacina Qdenga: Características

Vacinas são, basicamente, tecnologias que têm como objetivo estimular o sistema imune induzindo uma resposta protetora a determinada condição sem provocar a enfermidade (Fernandes *et al.* 2021). As vacinas são uma das tecnologias mais importantes para a mitigação de doenças infecciosas e transmissíveis, segundo a Agenda de Vacinação 2030, cerca de 23 milhões de mortes foram evitadas de 2013 a 2018 apenas com a vacinação de sarampo (World Health Organization, 2020).

Entendendo que a situação da dengue é global, sendo conhecida como uma doença transmitida por vetores e de disseminação rápida com impacto substancial na saúde pública⁵, torna-se importante entender as tecnologias em saúde disponíveis para prevenir esta arbovirose.

Trazendo explicações acerca das características do agente infeccioso, entendemos que um vírus com diversos sorotipos pode dificultar a criação de uma vacina que seja eficiente a todos os casos de dengue. Algumas condições que dificultaram a produção de uma vacina contra a dengue incluem a necessidade de proteção duradoura contra todos os sorotipos, inexistência de febre hemorrágica da dengue em animais e possibilidade da mutação do vírus selvagens (Bricks, 2004)

Mesmo com essas dificuldades, desde 2004 foram desenvolvidas algumas vacinas para combater a doença. Na tabela 4 trazemos algumas características importantes dessas vacinas a partir dos dados disponíveis em 2024.

⁴ Segundo a Organização Panamericana de Saúde, se leva em consideração a aplicação das seguintes estratégias para controle do *Aedes*: Químico de maneira coletiva em estágios imaturos (ovos, larvas e pupas) e controle químico de adultos com larvicidas e inseticidas respectivamente; controle químico pessoal com inseticidas domésticos; controle biológico (com agentes que parasitam ou competem com o *Aedes*); modificação do ambiente com mudanças nas características do habitat das fases imaturas do *Aedes* (como coleta de resíduos sólidos recorrente e construção de infraestrutura de abastecimento de água), manipulação (modificação temporário no ambiente, como limpeza de terreno), mudança no contato humano (instalação de redes e eliminação de pontos de acesso), novas tecnologias (como o caso da *wolbachia*) (Pan American Health Organization, 2019)

⁵ A dengue chegou nos últimos anos a um aumento notável de 46% nos casos registrados entre 2015 e 2019. (Sarker *et al.*, 2024).

Tabela 4 – Situação de fabricação das vacinas profiláticas para dengue (2024)

Vacina	Tipo de vacina por tecnologia	Processo da tecnologia	Status
TAK-003/Qdenga®	Vírus atenuado	Alteração/seleção para diminuição de virulência, tanto por meio de imunidade celular quanto humoral	Licenciada e registrada na Anvisa
CYD-TDV/Dengvaxia®	Vírus atenuado	Alteração/seleção para diminuição de virulência	Licenciada e registrada pela Anvisa (descontinuada no Brasil)
TV-003/TV-005/Butantan-DV®	Vírus atenuado	Alteração/seleção para diminuição de virulência	Ensaio clínico de fase 3
D1ME100/TVDV/Vaxfectin®	DNA	Incorporação de genes de antígenos em um plasmídeo. No caso do DENV, a proteína E ancorada à prM, principal alvo para indução de anticorpos	Ensaio clínico de fase 1
PepGNP-Dengue	Baseada em Peptídeo	Seleção de epítomos selecionados da proteína antigênica para induzir respostas imunes altamente específicas.	Ensaio clínico de fase 1
mRNA-LNP	mRNA	Transcrição genes do Vírus no mRNA	Pré Clínica

Fonte: Elaborado pelo autor, adaptado de Lee; Long; Poh (2024) e Fernandes *et al.* (2021)

Embora a vacina aqui estudada (TAK-003) não tenha sido aplicada há tempo capaz de gerar estudos que acompanhem sua efetividade em território paranaense, a literatura traz que a discussão acerca do sucesso da vacinação com a

TAK-003 depende tanto do sorotipo, quanto da idade da população e do estado de morbidade do vacinado (Bengolea *et al.*, 2024). O modelo apresentado se utilizará de informação coletada tanto de ensaios clínicos quanto de revisão sistemática e conta com dados de soropositivos para dengue, presentes na Tabela 5.

A Qdenga foi licenciada após a condução de ensaios clínicos em aproximadamente 27000 participantes de regiões endêmicas e não endêmicas, abrangendo a faixa etária de 1,5 a 60 anos (Brasil, 2023a). Sendo aprovada para a implementação no Sistema Único de Saúde pela PORTARIA SECTICS/MS Nº 72 (Brasil, 2023b).

A estratégia de vacinação usada pelo governo do Paraná e replicada na pesquisa engloba soronegativos e foi desenhada para atender os critérios indicados tanto pela fabricante quanto pelo Ministério da Saúde, sendo aplicada para uma faixa etária considerada de risco alto de agravamento (10 a 14 anos). Uma característica importante da vacina é a autorização da vacina para faixas etárias maiores do que aquelas da vacina anterior da Sanofi por meio da “extrapolação de dados de imunogenicidade de estudos realizados em locais endêmicos (DEN-301) e não-endêmicos (DEN-304)” (SBIIm; SBI; SBMT, pp. 10, 2023).

Tabela 5 – Efetividade das vacinas a partir dos sorotipos da 9ª Regional por desfecho em saúde

Critério	Resultado	Fonte
Mortalidade*	0,0003736920777*	Bengolea <i>et al.</i> , 2024
Sorotipo 1 sintomático	0,561	Paz-Bailley, 2023
Sorotipo 1 hospitalizado	0,668	Paz-Bailley, 2023
Sorotipo 2 sintomático	0,804	Paz-Bailley, 2023
Sorotipo 2 hospitalizado	0,958	Paz-Bailley, 2023
Todos os sorotipos, soronegativos ou não <i>sintomáticos</i>	0,600**	Bengolea <i>et al.</i>, 2024
Todos os sorotipos, soronegativos ou não <i>dengue grave</i>	0,83	Bengolea <i>et al.</i>, 2024
		Cont. próx. página →

Cont.

* Vale notar que os autores tratam com ressalva esse número por considerarem uma evidência fraca. Estudo com soronegativos e soropositivos conjugados.

** Eficácia calculada a partir do risco relativo da Metanálise $VE = 1 - RR$ (Manfrin; Joshi, 2021)

Elaborado pelo autor adaptado de Bengolea *et al.* (2024) e Paz-Bailley (2023).

3.2 ECONOMIA DA SAÚDE

A noção de escolha foi levantada a partir da reflexão acerca do processo de seleção das tecnologias a serem inseridas no sistema de saúde. Tal conceito é fundamental para entendermos a Economia como “ciência das escolhas”. Essa definição vem de economistas clássicos, para quem a economia (política) era o estudo das escolhas coletivas, devendo partir da identificação do bem comum e dos melhores meios para sua realização (Louçã; Caldas, 2009).

A Avaliação de Tecnologias de Saúde (ATS) pode ser uma ferramenta que favoreça esse objetivo ao servir para qualificar as escolhas em um processo multidisciplinar indicado para determinar o valor da tecnologia em saúde, promovendo assim sistemas que são equitativos, eficientes e de alta qualidade é o de (O’Rourke *et al.*, 2020).

3.2.1 Avaliação de tecnologias de saúde

O processo de ATS tem origem formal em meados da década de 1970, com objetivo de avaliar os aspectos médicos, econômicos, organizativos, sociais e éticos da introdução e ou da implementação de tecnologias e intervenções sanitárias, levando em consideração todos os aspectos que podem ser influenciados pela medida e podem influenciar no resultado do seu uso e implementação (La Torre; Monteduro; Kheiraoui, 2009).

O conceito de tecnologia usado no processo de ATS abrange uma ampla gama de elementos essenciais para a assistência, incluindo equipamentos de saúde, dispositivos médicos, produtos farmacêuticos, sistemas de diagnóstico, procedimentos médicos e cirúrgicos, além de protocolos assistenciais e ativos físicos e gerenciais. Seu propósito é viabilizar a aplicação prática de conhecimentos voltados à promoção, prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças, contribuindo para a melhoria dos serviços de saúde e dos desfechos clínicos (Cattel, Ripa, Scarmozzino, 2015).

Historicamente, esse tipo de avaliação foca nas tecnologias de produto, como medicamentos e equipamentos, tendo três fases em sua constituição: fortalecimento como campo científico, legitimação nas políticas e institucionalização no desenvolvimento internacional. Sendo atualmente promovida em todos os países da

Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) (Novaes; Soares, 2020).

. Por sua importância são desenvolvidas recomendações e diretrizes para a condução da ATS, no Brasil uma das principais é a “Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica”(Brasil, 2014). Essas recomendações fortalecem a governança do sistema de saúde, além de assegurarem maior efetividade na incorporação de evidências científicas às políticas públicas (Botwright *et al.*, 2024).

No SUS a ATS subsidia a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) na recomendação de incorporação de tecnologias de saúde. A solicitação de avaliação pode ser feita por qualquer instituição ou pessoa física à CONITEC que tem entre suas competências: elaborar recomendações sobre a inclusão, exclusão ou modificação de tecnologias em saúde no SUS, e sobre a formulação ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (Brasil, 2016c).

3.2.2 Avaliação econômica de saúde

O processo de avaliação passa pela necessidade de se buscar juntamente com o estudo de desfechos clínicos da tecnologia, vantagens econômicas na implantação dessas medidas, tanto em relação a diminuição dos custos diretos (custos com medicações, internamento, exames, deslocamento etc.) quanto indiretos (relacionado ao tempo do paciente perdido com a questão clínica) de maneira comparativa (Silva; Silva; Pereira, 2016)

Saber quais desses custos que a Avaliação tratará depende de um conjunto de fatores acerca do desenho de estudo, como a pergunta de pesquisa e o tipo de análise a ser realizada. Na tabela 6 serão apresentados os principais tipos de análise, bem como a classificação a partir das comparações (análises completas são aquelas com comparação entre medidas, enquanto parciais trazem apenas análise dos custos ou consequências), suas definições, medidas de custo de desfecho e resultado.

Tabela 6 – Comparação das análises econômicas por tipo de comparação, medida avaliada e avaliação da consequência.

Análises Parciais			
Tipo de Análise	Tipo de comparação	Medida avaliada	Avaliação de consequência
Descrição de custos	Não aplicável	Unidades monetárias	Custos da tecnologia
Descrição de resultados	Não aplicável	Apenas clínica	Impacto na saúde
Avaliação de eficácia ou efetividade	Consequências para saúde	Apenas clínica	Apenas medidas relacionadas à saúde
Análise de custos	Consequências de custos	Apenas monetárias	Apenas medidas relacionadas a ganhos monetários
Análises Completas			
Tipo de Análise	Tipo de comparação	Medida avaliada	Avaliação de consequência
Custo minimização	Custos (equivalência das tecnologias ex. genérico)	Unidades monetárias	Custos da tecnologia
Custo-benefício	Consequências clínicas e custos	Unidades monetárias	Efeitos das intervenções mais eficientes em termos econômicos no campo da saúde
Custo-efetividade	Consequências clínicas e custos	Unidades monetárias	Desfechos em saúde, avalia medidas de unidades monetárias (custos) e não monetárias (saúde)
Custo-utilidade	Consequências clínicas e custos	QALY/DALY	Desfechos relacionados à qualidade e quantidade dos anos de vida

Fonte: Elaborado pelo autor, adaptado de Drummond *et al.* (2015); Iats (2021); Brasil (2014).

De maneira mais prática, avaliações são costumeiramente promovidas por meio de comparações que trabalhem com desfechos em saúde. Assim, busca-se o resultado da intervenção. Por serem feitas antes do emprego da tecnologia, como forma de dar subsídio à tomada de decisão do gestor, são criados modelos que simulam e apresentam uma realidade com a aplicação dessas medidas.

A comparação pode gerar **dominância forte** (simples ou estrita), momento em que uma intervenção é mais efetiva e menos custosa que sua alternativa; **dominância fraca** (ou estendida), estado em que uma intervenção ou um programa é mais custoso e menos efetivo do que uma combinação linear de ao menos dois programas (Brasil, 2014); em contrapartida as tecnologias que têm menor efetividade e são mais caras levam o nome de **dominadas**, também podendo ser mais baratas e menos efetivas (Toma *et al.*, 2017)

Além dos resultados da modelagem, estudos de avaliação econômica devem também discutir a importância de decisões que vão além dos critérios estritamente econômicos. Como apontado por Marcon (2022), ainda que os estudos de eficácia e de desfechos econômicos em saúde sejam essenciais, não são suficientes. É imprescindível incorporar dimensões culturais, religiosas, sociais e subjetivas no planejamento e na implementação de políticas públicas, de modo a promover respostas mais sensíveis e adequadas à complexidade dos contextos locais.

3.3 MODELOS DE MARKOV: CONCEITOS E APLICAÇÕES

A escolha de um modelo que pode subsidiar as tomadas de decisão parte de um conjunto de pressupostos em relação aos objetivos da avaliação e natureza dos dados disponíveis, sendo fundamental também saber a natureza da tecnologia aplicada e da comorbidade de saúde que a tecnologia será aplicada para o controle (Brasil, 2014).

O modelo de Markov é utilizado para simular a progressão de doenças ao longo do tempo, considerando diferentes estados de saúde e probabilidades de transição entre eles. É amplamente utilizado em estudos de custo-efetividade, especialmente para intervenções repetidas, como avaliação de estratégias vacinais que tenham capacidade de expor padrões de recorrência de custos e de desfechos em saúde, possibilitando a relação de cada estado de saúde com medidas de custo e de carga de doença (Drabo; Padula, 2023)

De forma mais clara, o estado de saúde seria o fundamento do modelo,

momento em que o indivíduo se encontra em relação à doença ou tecnologia (saudável, com complicação, vacinado, internado etc.). Esses estados, por princípio, devem ser mutuamente exclusivos e exaustivos (Idem, 2023). Em outras palavras, os estados não devem ser interferidos pelas condições anteriores de saúde dos indivíduos, sendo a ideia de não dependência de variáveis anteriores para a probabilidade seguinte (Teich; Teich, 2010).

Drabo e Padula (2023) apresentam o modelo de Markov sendo capaz de gerar uma matriz de transição probabilística (T) que representa os estados e as probabilidades, como visto na tabela 7, descrevendo o estado atual (denominado como s) e o estado de transição (representado por s'). Cada célula da matriz contém uma probabilidade de mudança de transição do estado, sempre estando entre 0 e 1, portanto, levando em consideração que cada estado é mutuamente exclusivo, a soma de cada linha será igual a 1.

Tabela 7 – Matriz (T) de dois estados representando as transições de Markov

Matriz T	S	S'
S	$T(s,s)$	$T(s,s')$
S'	$T(s',s)$	$T(s',s')$

Fonte: Drabo e Padula(2023).

4 METODOLOGIA

Alguns dos principais termos da ATS utilizados na criação do modelo e não definidos anteriormente no trabalho (em *itálico*) estão dispostos no glossário (Apêndice 3) . Alguns dos aspectos detalhados da estrutura do modelo estão descritos no Apêndice A que contém o protocolo da pesquisa (Vasconcelos; Nampo; Mistro, 2024).

4.1 TIPO DE ESTUDO

Foi conduzida uma análise econômica do tipo custo-efetividade (ACE) baseada em dados da literatura para o desenvolvimento de uma análise econômica completa (Tabela 5.). Foi proposto uma análise de custo-efetividade (ACE)⁶ . Para melhor entendimento do resultado, será proposta a utilização de uma medida que conjuga Qualidade de vida e duração, o *Qaly* (em português anos de vida ajustados pela qualidade).

Para cada estratégia avaliada, gerou-se uma matriz simulada a partir da multiplicação da tabela de QALYs e custos por estado de saúde pela tabela derivada do processo explícito descrito na seção "Resultados de Saúde" (multiplicação da distribuição de estados na corte anterior pela probabilidade de mudança de estado). Após esse procedimento, foi inserido o processo da vacinação na estratégia de intervenção. Ambos os passos estão presentes em forma de tabela no apêndice B.

4.2 CONTEXTO E LOCAL DO ESTUDO

Como local de estudo, pela possibilidade de realizar uma análise em região onde a vacina Qdenga já foi aplicada, foi escolhida a 9ª regional de Saúde. Regional que tem como Sede a cidade de Foz do Iguaçu e tem a condição epidemiológica exposta na seção 2 (Referencial teórico).

4.3 PERSPECTIVA DO ESTUDO

⁶ A justificativa para a utilização do termo custo-efetividade em vez de custo-utilidade (ACU), mais próxima as medidas de desfecho *Qaly* e *Daly* se dá pela noção de que a ACU é uma variante do estudo de custo-efetividade e frequentemente são considerados sinônimos tendo apenas as medidas de desfecho como diferença (Drummond *et al.* 2015)

Como perspectiva, será promovida uma análise de custo-efetividade com o serviço de saúde, o SUS, responsável pelos custos diretos do tratamento sendo o principal pagador. Segundo Araújo e Bahia (2010), a definição da perspectiva de análise é importante pois define os desfechos e custos utilizados na análise.

4.4 COMPARAÇÃO

A tecnologia analisada foi comparada com a estratégia atualmente empregada na 9ª região. Os dados comparados serão todos secundários.

4.5 HORIZONTE TEMPORAL

O *horizonte temporal*, adotado neste estudo, foi de 16 anos (Godoi, 2018). Ressaltamos que cada ano do horizonte temporal constituirá um ciclo, sendo o modelo baseado em 16 ciclos.

O horizonte temporal adotado é justificado pela necessidade de garantir uma cobertura completa de pelo menos um ciclo de circulação de infecção para todos os sorotipos de dengue (Zimmerman *et al.*, 2024), que dependendo da região brasileira dura por volta de 5 a 10 anos (De Azevedo; Lorenz; Chiaravalloti-Neto, 2020). Além disso, doenças infecciosas agudas, sem sequelas de longo prazo, geram a possibilidade de adotar um horizonte menor do que a expectativa de vida (Brasil, 2024), como é visto costumeiramente em outros trabalhos sobre estratégias vacinais para dengue (Shen, 2025).

4.6 TAXA DE DESCONTO

Os *descontos*, por sua vez, foram padronizados a partir da recomendação das diretrizes metodológicas de avaliação econômica, que indicam a taxa em 5% (Ministério da Saúde, 2014).

4.7 DESFECHOS EM SAÚDE AVALIADOS

Os desfechos em saúde são referentes a evolução positiva da população em tratamento, com queda de mortalidade e morbidade, hospitalização por agravamento

dos sintomas e óbito, além da medida QALY.

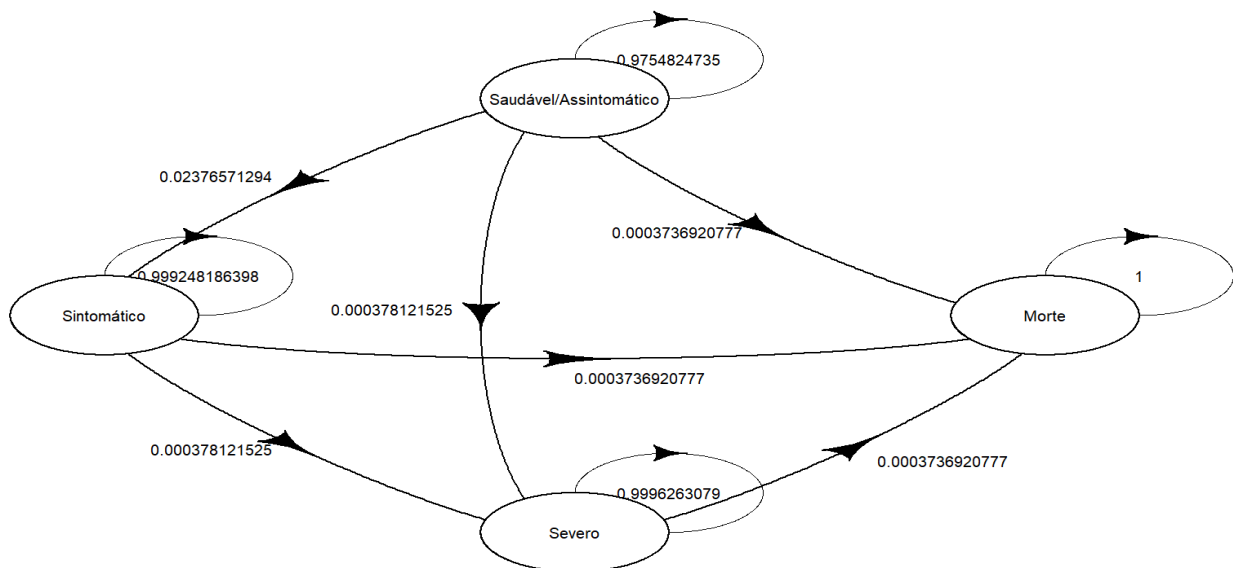
4.8 MODELO ANALÍTICO

A modelagem seguiu os pressupostos do modelo de Markov completo. Todas as análises do modelo de Markov foram realizadas utilizando a linguagem de programação R (v4.1.2; R Core Team, 2021). A visualização dos dados foi feita com os pacotes R ggplot2 (Wickham, 2016) e ggrepel (Slowikowski, 2024). O código está disponível no apêndice C.

4.8.1 Estrutura do modelo para análise de decisão

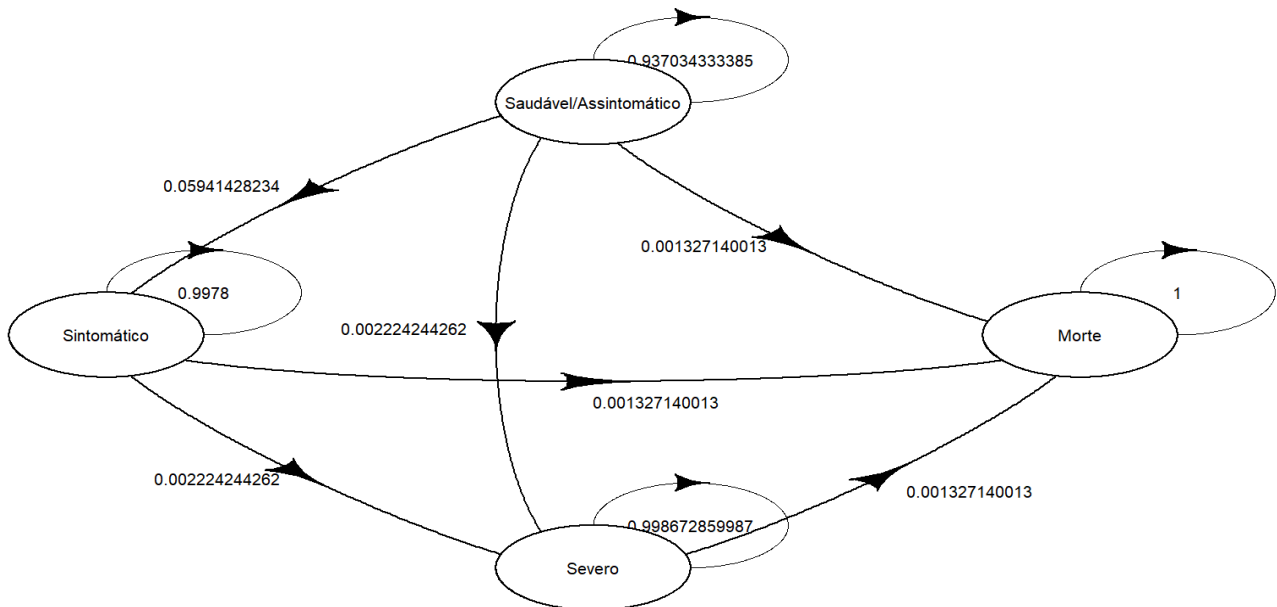
O modelo analítico consistiu em ciclos de Markov para simular a progressão da dengue ao longo de 16 anos, conforme representado na Figura 1 com dados de transição contendo a eficácia na estratégia atual sem vacinação e na Figura 2 na estratégia com vacinação. A *matriz de transição* pode ser consultada no formato de tabela, na seção 4.9, tratando sobre o estado atual (tabela 9) e com vacinação (tabela 10).

Figura 1 – Representação das interações entre os estados de transição com eficácia na estratégia atual sem vacinação na 9ª regional



Fonte: Elaboração própria com base em Mistro, 2016 e dados de Brasil, 2025 e Bengolea et al. , 2024.

Figura 2 – Representação das interações entre os estados de transição com eficácia da vacina na 9ª regional



Fonte: Elaboração própria com base em Mistro, 2016 e dados de Brasil, 2025.

4.8.2 Ciclos de Markov para evolução temporal

O modelo considerou os seguintes estados de saúde:

1. Saudável/Assintomático: Pessoas que não foram diagnosticadas e portanto não estavam inseridas no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan).
2. Infecção sintomática: Casos confirmados de dengue sem complicações graves.
3. Agravamento: Entendido como hospitalizações por dengue grave (extravasamento plasmático, choque ou desconforto respiratório).
4. Evolução para óbito: Mortes atribuíveis à dengue.

4.8.3 Transições entre estados

- Probabilidades baseadas em dados epidemiológicos da 9ª Regional de Saúde do Paraná (Tabelas 7 e 8).
- Incorporação da efetividade da vacina (TAK-003) nas taxas de transição para estados graves/óbito.

4.8.4 Estrutura clínica

- Cada *ciclo* representou 1 ano, totalizando 16 ciclos (horizonte temporal do estudo).
- A cada ciclo, a coorte foi redistribuída entre os estados conforme as probabilidades definidas.

4.8.5 Premissas do modelo

1. **Cobertura vacinal:** Adesão de 100% na população-alvo (adolescentes de 10 a 14 anos).
 - 1.2. **Cobertura vacinal (alternativo):** 60.5% em simulação alternativa a partir de dados da primeira dose da Dengvaxia (aplicada no estado em 2015) (Preto *et al.*, 2021)
2. **Eficácia da vacina:** Mantida constante ao longo do tempo (Bengolea *et al.*, 2024).
3. **Subnotificação:** Não foi aplicado fator de correção para casos não notificados.
4. **Custos:** Valores constantes (ajustados pela taxa de desconto de 5%).
5. **População:** *Coorte fechada* (sem migração ou crescimento demográfico).
6. **Análise de sensibilidade:** Probabilística com 10000 simulações com simulações de montecarlo

4.9 PARÂMETROS

Para melhor apresentar todos os dados de entrada, a tabela 10 contará com todos os dados necessários coletados para a criação da modelagem (Husereau, 2022), o que facilita a reprodutibilidade da metodologia e favorece a transparência do modelo. A probabilidade da transição foi calculada a partir da subtração da porcentagem subsequente por 1, referente à totalidade do começo da transição. A tabela foi elaborada a partir de Romeu (2020) e contou com duas estratégias. Os dados de entrada que serviram para a modelagem se encontram na tabela 8.

Tabela 8 – Parâmetros usados no modelo contendo valor, distribuição para Análise probabilística e fonte

Parâmetro do Modelo	Valor (intervalo)	Dist. Análise de Sensibilidade	Fonte
Tamanho da coorte	29673	-*	Ibge, 2024
Número de ciclos	16	-	Godoi, 2016
Taxa de desconto	0,05	-	Ministério da Saúde, 2014
Custo unitário da vacina (R\$ por dose)	314,33 (629,66 duas doses)	Normal (629.66, 62.966)	Brasil, 2025c
Probabilidade Saudável → Sintomático (com vacina)	0,02376571294	-	Brasil, 2025
Probabilidade Sintomático → Grave (com vacina)	0,000378121525	-	Brasil, 2025; Paz-Bailley, 2023
Probabilidade Grave → Óbito (com vacina)	0,000373692078	-	Bengolea <i>et al.</i> , 2024
Probabilidade Saudável → Sintomático (sem vacina)	0,059414282340	-	Brasil, 2025
Probabilidade Sintomático → Grave (sem vacina)	0,002224244262	-	Brasil, 2025
Probabilidade Grave → Óbito (sem vacina)	0,001327140013	-	Brasil, 2025
Custo Saudável (R\$)	0.00	-	-
Custo Sintomático (R\$)	15,6 (14,04-17,16)*	Normal (15,6 - 1,56)	Brasil,2025b
Custo Grave (R\$)	3488,52 (3139,67-3837,37)*	Normal (3488,52 - 348.852)	Zimmerman <i>et al.</i> , 2024
QALY Saudável/Assintomático	1,00	-	Drummond <i>et al.</i> , 2015

Cont. próx. página →

Cont.

QALY Sintomático	0,8 (0,76-0,84)*	Normal (0,8 - 0,05) truncated [0,1]	Deng <i>et al.</i> , 2024
QALY Grave	0,5 (0,475-0,525)*	Normal (0,5 - 0,05) truncated [0,1]	Deng <i>et al.</i> , 2024
QALY Óbito	0,0	-	Drummond <i>et al.</i> , 2015

* Identificamos com (-) os parâmetros que não passaram por análise de sensibilidade.

Os custos da vacina foram selecionados a partir dos mais baratos do CMED, que não são necessariamente os preços usados na política pública (Brasil, 2025c). As probabilidades de estados em vacinados foram calculadas a partir do resultado de relatórios de ensaios clínicos (Paz-Bailey, 2023) de sistemas oficiais e revisão sistemática (Bengolea *et al.*, 2024). Na estratégia sem vacinação, os dados foram coletados em bases oficiais do governo o número de casos, agravamentos e mortes na população de 10-14 anos sendo divididos pelo tamanho da população em risco.

4.9.1 Análises e suposições

Como um modelo probabilístico que transpõe a condição de saúde para um indivíduo por meio de coorte simulada, os métodos de extrapolação também se tornam importantes. Um caminho indicado é o de valores constantes para extrapolação. Colocam-se então os custos constantes e se utiliza o mesmo valor como comparador.

4.9.2 Premissas e pressupostos

Além das premissas do próprio modelo de Markov (Teich; Teich, 2010), se levará em conta a falta de dados claros sobre a incidência por sorotipo na regional, coletado apenas em grupos C e D (mais graves) e casos de A e D apenas no início do período ou em áreas sem transmissão sustentada (Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, 2023). Sendo esse dado apenas descritivo de qual é o sorotipo, não revelando a proporção do impacto. Portanto, não será discriminado o sorotipo, sendo ele um elemento medido pela média da eficácia da vacina nos 4 sorotipos.

4.10 CUSTOS E DESFECHO

Os custos avaliados, incluindo os diretos com a vacinação e com o tratamento da dengue estão sumarizados na tabela 10. Para esta pesquisa, considerando sua perspectiva e objetivo, não foram incluídos custos indiretos relativos à dengue.

4.10.1 Resultados de saúde

Os resultados em saúde serão expressos pelas multiplicações provenientes do modelo de Markov, dada pela seguinte expressão (Drabo; Padula, 2023):

$$S \times T^t$$

Onde S corresponde ao vetor inicial das probabilidades de cada estado no início da simulação, T representa a matriz de transição elevada ao número de ciclos t . Isso significa que, à medida que o tempo avança, a matriz de transição é multiplicada sucessivamente para refletir a probabilidade acumulada de um indivíduo passar de um estado para outro. Dessa forma, o modelo permite estimar a progressão da coorte ao longo dos períodos analisados, considerando as transições entre estados de saúde e suas respectivas probabilidades (Idem, 2023).

4.10.2 Mortalidade evitada

A mortalidade evitada será fruto da comparação dos dados provenientes da mesma expressão entre os dados da simulação da tecnologia e da estratégia padrão.

4.10.3 Casos de Dengue evitados

Os casos de dengue evitados são fruto da comparação dos dados provenientes da mesma expressão entre os dados da simulação da tecnologia e da estratégia padrão.

4.10.4 Anos de Vida Ajustados por Qualidade (QALYs)

Medida de condição de qualidade de vida dada por meio de preferências sociais, tendo a capacidade de abranger tanto a qualidade (morbidade) e quantidade de vida (mortalidade). Agregada a uma análise de custos da tecnologia pode favorecer o entendimento de qual estratégia tem o menor custo em relação ao benefício (QALYs mais altos). (Pinho; Veiga, 2009).

Como apresentado na tabela 8, os dados de QALY foram 0,8 para o sintomáticos e 0,5 para graves a partir da inversão da proporção de Disability Adjusted Life Year (DALY), que representa o oposto dos QALYS, portanto 0,2 e 0,5 (Deng *et al.*, 2024) Para os estados de morte e saudável/assintomático temos a referência a QALYs de morte e vida consideradas a partir da noção presente na literatura que estados perfeitos de saúde correspondem a 1 e estados de morte igual a 0 (Weinstein; Torrance; Maguire, 2009).

4.10.5 Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI)

O conceito de Razão de Custo-Efetividade Incremental favorece a análise pois expressa de maneira sucinta os resultados da análise de custo-efetividade por meio da fórmula presente na fórmula de razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (Brasil, 2014).

$$\text{Razão de Custo – Efetividade Incremental (RCEI)} = \frac{C1-C2}{E1-E2}$$

5 RESULTADOS

Os dados de entrada estão dispostos em tabelas presentes no decorrer do trabalho, acerca da probabilidade de transição de cada estado a partir da eficácia das estratégias sem vacinação na tabela 9 e com vacinação na tabela 10.

Tabela 9 – Matriz de transição com a probabilidade de transição de cada estado a partir da eficácia da estratégia atual sem vacinação

Estado	Saudável	Sintomático	Grave	Morte
Saudável	0,9370343333 8	0,05941428234	0,002224244262	0,001327140013
Sintomático	-	0,997775	0,002224244262	0,001327140013
Grave	-	-	0,998672859987	0,001327140013
Morte	-	-	-	1

Fonte: Elaborado pelo autor com base em Brasil, 2025.

Tabela 10 – Matriz de transição com a probabilidade de transição de cada estado a partir da eficácia da vacinação

Estado	Saudável	Sintomático	Grave	Morte
Saudável	0,9754824735	0,02376571294	0,000378121525	0,0003736920777
Sintomático	-	0,999248186398	0,000378121525	0,0003736920777
Grave	-	-	0,9996263079	0,0003736920777
Morte	-	-	-	1

Fonte: Elaborado pelo próprio autor com base em Brasil, 2025 e Bengolea, *et al.* 2024.

Na tabela 11 está apresentado o resultado da modelagem com desconto de 0,05. Esses valores são referentes a um valor médio por indivíduo ao longo de todo o horizonte temporal (os 16 ciclos).

Tabela 11 – Resultados médios de desfechos de saúde e econômicos *per capita* com 5% de desconto

Resultado da modelagem com desconto de 0,05		
Estratégia	Custo (R\$)	Efeito
Vacina	856,87	11,024
Programa (60,5%)	908,53	10,838
Sem vacinação	987,64	10,553

Fonte: Elaborado pelo próprio autor a partir de modelagem de Markov.

5.1 RAZÃO DE CUSTO-EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI)

Após a identificação dos custos e efetividades se há compreensão que a média padronizada gasta por indivíduo é menor na vacinação plena da população, com custos médios finais de R\$ 856,86 (R\$ 999,35 sem desconto) e no cenário com 60,5% de cobertura vacinal com custos de 908,53 (R\$ 1.238,75 sem desconto) comparada ao processo sem vacina onde se utiliza R\$ 987,64 (R\$ 1.605,42 sem desconto).

Acerca da medida de utilidade (QALY) a relação vantagens também é vista nas medidas de 100% de vacinação com 15,424 e 11,024 QALYs com desconto e sem desconto respectivamente e na cobertura de 60,5% com 15,1298 QALYs sem desconto e 10,8377 com desconto em relação à medida sem vacinação que conta na modelo com 14,6786 e 13,2501 QALYs com e sem desconto respectivamente

Passamos para a sumarização com medidas próprias da avaliação econômica, como a apresentada na pela RCEI, onde usamos a para dados não descontados e b para descontados (Brasil, 2014).

Comparação 100% de cobertura e estratégia sem vacinação.

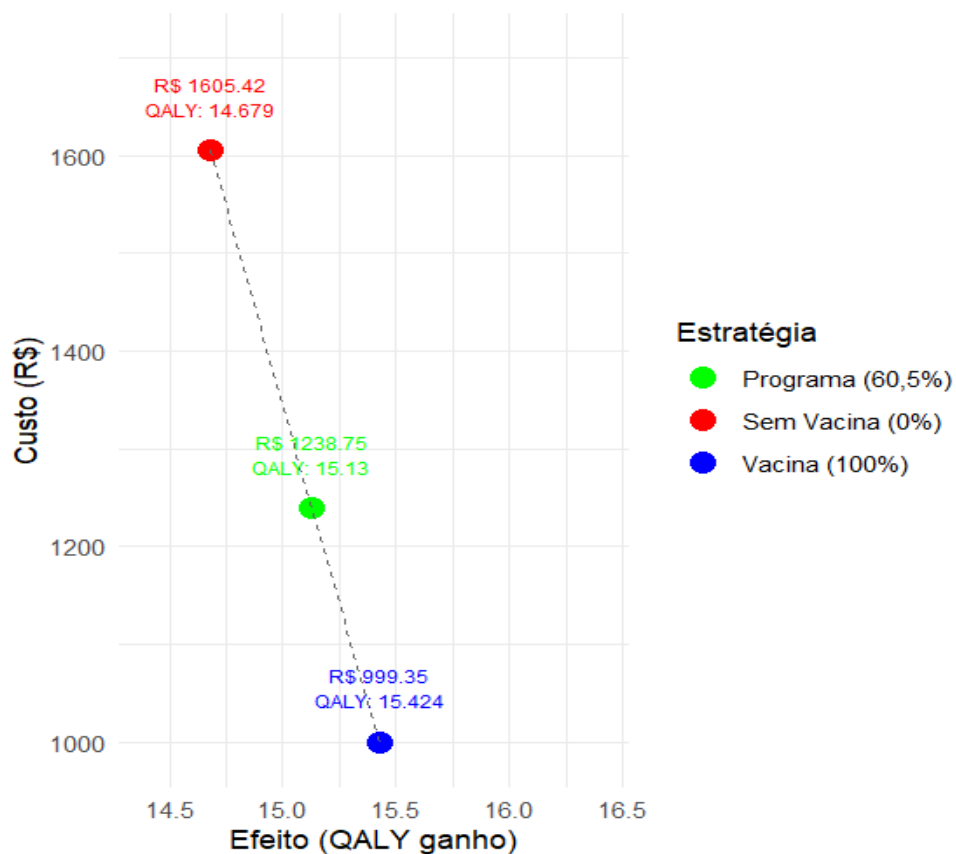
$$a = \frac{999,35 - 1605,42}{15,424 - 14,679} = - 813,52 \quad b = \frac{856,87 - 987,64}{11,024 - 10,553} = - 277,64$$

Comparação de 60,5% cobertura e estratégia sem vacinação.

$$a = \frac{1238,75 - 1605,42}{15,130 - 14,679} = - 813,01 \quad b = \frac{908,52 - 987,64}{10,838 - 10,553} = - 239,76$$

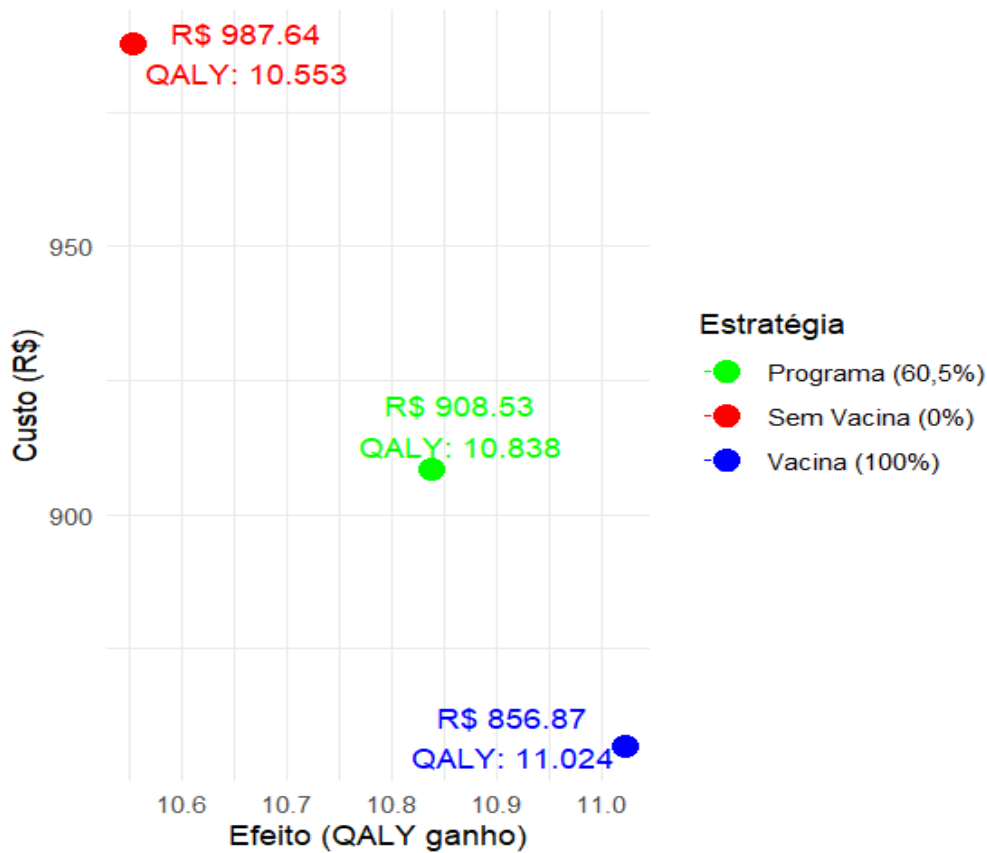
Os resultados apontam para uma razão de custo efetividade incremental favorável a implementação da vacinação, explicitada pelo fato dos resultados do RCEI serem negativos tanto na cobertura plena quanto no cenário de 60,5%, sendo maior a diferença a partir da taxa de desconto de 5%. A distância entre a razão de custo e efetividade fica mais clara com a apresentação do gráfico de fronteira de eficiência. As figuras 3 e 4 contam com o eixo X representando o efeito (QALY), mais a direita maior ganho e o Y os custos em reais. As estratégias são colocadas em cores, verde para o programa com 60,5% de cobertura, azul para 100% e vermelho para a estratégia sem vacinação. A figura 3 representa a fronteira sem descontos e a Figura 4 com descontos de 5%

Figura 3 – Fronteira de Eficiência da vacina comparado às estratégias propostas na modelagem (100% de cobertura, 60,5% e sem vacinação)



Fonte: Elaborado pelo próprio autor com dados não descontados.

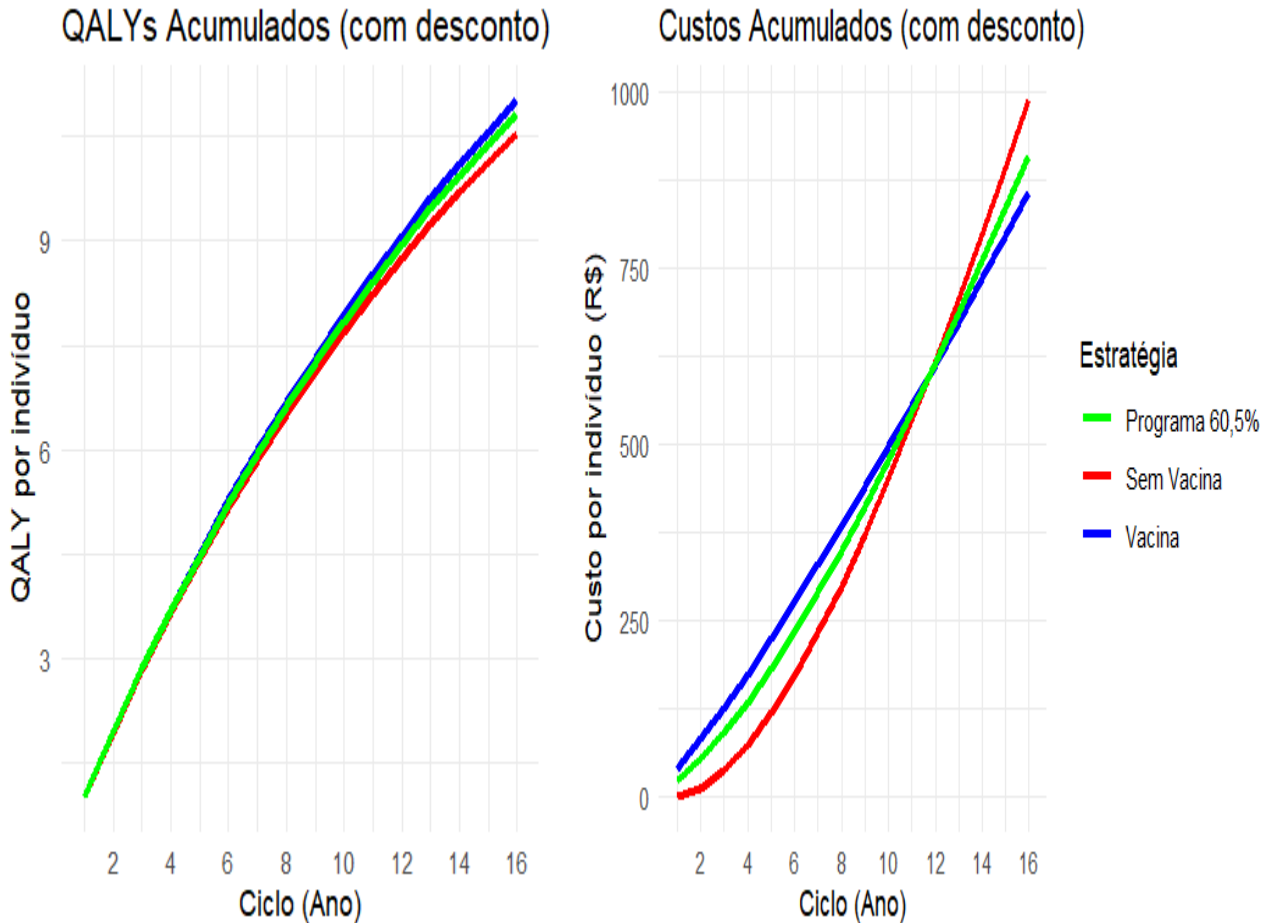
Figura 4 – Fronteira de Eficiência da vacina comparado às estratégias propostas na modelagem (100% de cobertura, 60,5% e sem vacinação) e desconto de 0,05



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

O custo e o ganho de QALYs acumulado ao decorrer dos ciclos também foram calculados para o modelo, apresentando, por parte da estratégia dominada (sem vacinação) um aumento mais acelerado e menos gradual de custos e uma tendência de diminuição de QALYs ao longo do tempo. Os custos empregados na estratégia vacinal costumam gerar eficiência apenas a partir de 12 anos de implementação da estratégia, mesmo com os QALYs sendo maiores no momento de implementação da vacina, como possível se observar no Apêndice B e na Figura 7.

Figura 5 – Gráfico de custo e efetividade acumulados em ciclos comparado às estratégias propostas na modelagem (100% de cobertura, 60,5% e sem vacinação)



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

5.2 COMPARAÇÃO COM LIMIARES DE CUSTO-EFETIVIDADE

Em 2022, foi aprovada pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) a implementação de limiares de custo-efetividade no SUS, ferramenta que possibilita uma referência mais célere para a tomada de decisão sobre a custo-efetividade de uma tecnologia (BRASIL, 2022).

O valor determinado foi de 1 PIB per capita, de R\$ 40 mil reais por QALY. Levando em consideração o baixo custo resultante da modelagem obtido neste estudo, as duas estratégias estariam abaixo do limiar, tendo o uso recomendado a partir do critério escolhido.

5.3 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE (INCERTEZA)

A análise de incerteza proposta foi realizada com diferentes parâmetros estatísticos, como presente na tabela 12.

Tabela 12 – Dados de entrada médios de desfechos de saúde e econômicos *per capita* em reais referentes aos anos de 2024 e 2025

Condição	Variável de entrada	Valor	Variação	Parâmetro
Saudável	Custo	0	0	Normal
	Qaly	1	0,05	Normal, Truncado Entre 0 E 1
Sintomático	Custo	15,6	1,56	Normal
	Qaly	0,8	0,05	Normal, Truncado Entre 0 E 1
Severo	Custo	3488,52	348,85	Normal
	Qaly	0,5	0,05	Normal, Truncado Entre 0 E 1
Morte	Custo	3855,53	385,55	Normal
	Qaly	0	0	Normal, Truncado Entre 0 E 1
Vacina	Custo	629,66*	62,966	Normal
Probabilidades de Transição	Efetividade	Tabela 9 e 10	0,05	Beta

*valor multiplicado por dois e dividido entre os 16 ciclos.

Esse custo não necessariamente é aplicado na estratégia, mas o mais barato da lista do CMED na data da consulta (2024). Segundo nota técnica feita para a 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF o preço a ser comprada a medicação no SUS é de R\$ 95 por dose (Brasil, 2025d)

Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

Com objetivo de capturar a incerteza que uma simulação traz consigo, são necessárias diversas consultas da distribuição amostral. Uma solução prática apresentada no trabalho, justificada pela ausência de um indicador de variabilidade, variação baixa (0,05) e noção de que a distribuição da média de uma variável tende a normalidade com tamanhos amostrais suficientemente grandes (Briggs *et al.*, 2006) foi o de uma estimativa a partir da distribuição normal. O uso de um parâmetro normal também seguiu na determinação dos QALYs, porém dessa vez de maneira truncada, ou seja,

limitando o intervalo que buscou o número a ser sorteado na análise, no caso de QALYs de 0 a 1 (Briggs *et al.*, 2006).

A probabilidade de transição, por estar em um intervalo de 0 a 1 e em uma condição que só poderia ser respondida de maneira binária (sucesso ou fracasso) possibilitou o uso do parâmetro beta, a partir de iterações sorteadas com base na expressão matemática abaixo:

$$(\alpha + \beta) = \frac{\bar{\mu}(1 - \bar{\mu})}{s^2} - 1$$

$$\alpha = \bar{\mu}(\alpha + \beta).$$

Onde:

α = o número de sucesso + 1;

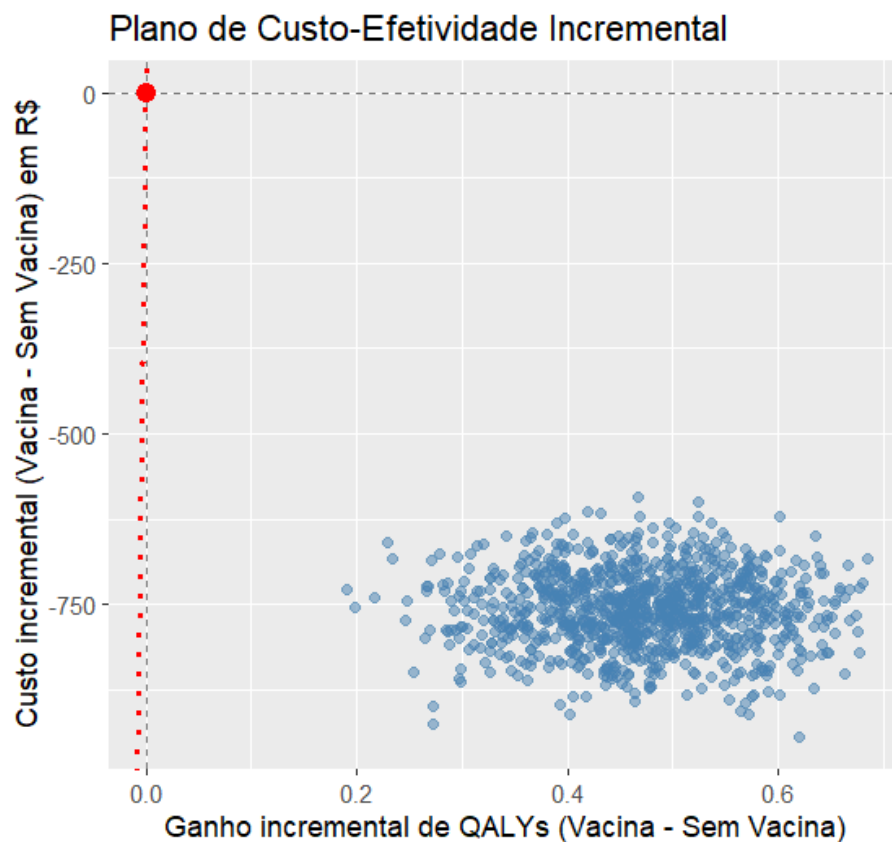
β = número de falhas + 1

$\bar{\mu}$ = média esperada (no caso a eficácia)

s^2 = variância

Com os dados dispostos na Figura 8, temos a permanência do comportamento de custo-efetividade das práticas, com a vacina sendo dominante, mesmo em simulações de 1.000 cenários, demonstrando a robustez do modelo.

Figura 6 – Figura da análise de sensibilidade probabilística



Fonte: Elaborado pelo próprio autor.

6. DISCUSSÃO

Neste estudo, a estratégia de vacinação para a dengue demonstrou ser altamente custo-efetiva, configurando-se como uma alternativa dominante em relação à abordagem atualmente adotada. Isso porque apresentou menor custo e, simultaneamente, maior benefício em termos de saúde da população. Esse resultado foi observado mesmo sem a inclusão dos custos de prevenção. Tal evidência reforça a importância de se avaliar a adoção da TAK-003 em contextos de alta incidência da doença, especialmente diante de crescentes restrições orçamentárias impostas por políticas econômicas como as observadas no Brasil.

6.1 IMPACTO DOS CUSTOS E DESFECHOS

Sobre os desfechos econômicos, a vacinação contra a dengue se mostrou uma estratégia importante visto os diversos gastos que estão relacionados de maneira direta. Destaca-se que há despesas significativas também com ações de controle vetorial, como as realizadas pelos serviços de vigilância em saúde, manutenção de equipes de agentes e aquisição de inseticidas e larvicidas. Em 2016, por exemplo, estimou-se um custo total de aproximadamente R\$ 2,27 bilhões com a dengue no Brasil, sendo cerca de 68% dos gastos indiretos e 67,8% dos gastos diretos com arboviroses (Teich, Arinelli, Fahhan, 2017). Dentre os gastos indiretos, destaca-se o absenteísmo em virtude da dengue, o qual foi responsável por 22 milhões de dias de trabalho perdidos no ano de 2019 (Marczell *et al.*, 2024), seja pela necessidade de faltar no trabalho para cuidar de dependentes, ou pela própria comorbidade.

Em nossa pesquisa, a vantagem econômica surge a partir de 12 anos após a implementação da vacina. No entanto, embora os custos iniciais com a vacinação sejam mais elevados, uma vez que será necessário vacinar a população em massa, com o tempo, os gastos tendem a diminuir, ficando restritos apenas aos indivíduos que não foram imunizados nas etapas iniciais de implementação. Além disso, a imunização contribui para a diminuição dos casos graves, especialmente aqueles que demandam hospitalização, o que gera economia adicional para o sistema de saúde (Laserna *et al.* 2018). A vacinação também pode reduzir a dependência de outras tecnologias de controle vetorial, como a eliminação de criadouros e o uso de inseticidas, medidas que têm se mostrado cada vez menos eficazes diante da crescente resistência dos mosquitos

(Gurgel-Gonçalves; Oliveira; Croda, 2024).

Com uma estratégia eficaz, o Paraná poderia gerar retornos mais efetivos aos investimentos com o Programa Estadual de Fortalecimento da Vigilância em Saúde (Provigia), que chegaram a 100 milhões de reais apenas no primeiro semestre de 2024 (SESA-PR, 2024). Considerando o custo de R\$ 190,00 por duas doses da vacina (Brasil, 2025d), o custo total seria de R\$ 149.407.450 para o Estado em uma campanha cobrindo de maneira total faixa etária de 10-14 anos, o que diminuiria de maneira relevante a quantidade de gastos diretos e indiretos.

Os índices epidemiológicos que devem melhorar com a vacinação, como demonstrado nos estudos clínicos, impactam políticas públicas de encaminhamento de recursos a nível nacional para o estadual. Como exemplo, o Ministério da Saúde, por meio do Fundo Nacional de Saúde (FNS), repassa os valores na modalidade fundo a fundo para os Fundos Estaduais ou Municipais de Saúde, algumas das demandas relacionadas à dengue como vigilância em saúde e atenção especializadas recebem recursos federais e dependem da situação epidemiológica dos municípios e estados solicitantes (Brasil, 2024d).

Indicamos, portanto, que os gastos em prevenção podem ser alterados e diminuídos a depender da interpretação dos gestores de saúde das condições epidemiológicas. A mudança dessa necessidade de gastos vem com a diminuição de morbidade e mortalidade pelo investimento em imunização a longo e a médio prazo (Soto-Moreno *et al.*, 2024)

A combinação de educação e vacinação é uma medida eficiente contra a dengue, razão pela qual os investimentos em prevenção e tratamento são importantes. Em estudo realizado na Indonésia em 2022 (Prayitno *et al.*, 2025) foi alertado que parte importante da população local, cerca de 60% dos entrevistados, não sabiam da existência da vacinação para dengue, mostrando a importância da educação em saúde para o sucesso de uma campanha de imunização, estratégia que também foi a mais aprovada pela população do estudo (47%).

É relevante notar que, para que o custo-efetividade observado para a vacina seja convertido em medidas efetivas de prevenção da dengue, é fundamental garantir que sua implementação seja adequada, com boa adesão e continuidade da estratégia ao longo do tempo. Naturalmente, considerando que o modelo utilizado descreve a situação de saúde de uma população em diferentes situações e eventos (Edejer, 2017), o impacto do uso da Qdenga é vinculado à situação do ambiente estudado

e do sucesso da aplicação.

6.2 IMPLICAÇÕES PARA POLÍTICAS DE SAÚDE

O Estado exerce um papel central na promoção de políticas que busquem mitigar tanto os custos diretos quanto indiretos da dengue, além de atuar na prevenção da morbidade e mortalidade associadas à doença. Medidas intersetoriais promovidas pelo Estado são fundamentais para favorecer os impactos positivos da vacinação e reduzir as consequências da doença na população. No contexto da modelagem baseada em cadeias de Markov, especialmente aquela que parte da premissa de cobertura vacinal perfeita, a atuação do Estado torna-se fundamental para aproximar os cenários modelados da realidade prática.

As avaliações de custo-efetividade, ao relacionarem os custos diretos da vacinação aos ganhos em anos de vida ajustados por qualidade (QALYs), oferecem subsídios importantes para decisões mais racionais e eficientes no setor público. Elas reforçam a necessidade de que decisões em saúde pública sejam pautadas em evidências robustas. Nesse sentido, cabe ao Estado facilitar o acesso da população à vacinação, mas também enfrentar barreiras como desigualdades no acesso aos serviços e a disseminação de informações não científicas que alimentam a hesitação vacinal (Cardin; Nery, 2019).

A aplicação efetiva da vacinação na prática fortalece o ciclo de retroalimentação entre evidência e política, contribuindo para futuras avaliações econômicas mais realistas. O Estado deve ser capaz de monitorar e avaliar continuamente a política pública e a tecnologia em saúde envolvida, com base em dados do mundo real, o que permite identificar quais tecnologias devem passar por um processo de desinvestimento e investimento, possibilitando o acesso a tecnologias mais eficazes e eficientes, garantidoras da sustentabilidade dos sistemas de saúde (Agirrezabal; Latchford; Gutiérrez-Ibarluzea, 2015).

Os modelos probabilísticos devem ser atualizados a partir de dados coletados após a implementação da vacina. Portanto, além de potencialmente reduzir a carga da doença e os custos associados, a implementação bem-sucedida da vacinação possibilitará compreender melhor os limites da modelagem teórica utilizada no estudo, permitindo ajustes e aprimoramentos que favoreçam sua aplicabilidade em diferentes contextos.

6.3 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Um dos desafios inerentes à pesquisa de custo-efetividade é a validade dos dados inseridos no modelo probabilístico para os cenários específicos. Em nossa pesquisa, utilizamos como fontes de dados relatórios de ensaios clínicos (Paz-Bailey (2023), estudos de custo-efetividade (Zimmerman *et al.*, 2024), dados de sistemas oficiais informatizados públicos como o Portal de arboviroses (Brasil, 2025a) e de fronteira global de doenças (Deng *et al.*, 2024).

A falta de análise capaz de dinamizar o modelo também é uma limitação. O trabalho não considerou a taxa de crescimento da população que permaneceu estacionária durante os 16 anos de ciclos (sem migração ou crescimento demográfico), nem mudanças na efetividade da vacinação por possíveis mutações. Além disso, a imunidade cruzada a partir do aumento da soroprevalência, que pode alterar dinâmicas importantes de transmissibilidades, não foi adicionada ao modelo final, podendo ser um fator de superestimação do custo-efetividade da vacina.

Os custos constantes também passaram por correção por meio de descontos, porém, como limitação alertamos ao leitor e ao gestor que a variabilidade da taxa ao longo do tempo deve sofrer alterações que não são captadas por meio de um valor fixo de 5% (Brasil, 2014). Os custos também devem ser vistos com atenção pelo gestor local, dado que são aproximações de custos de uma realidade maior (Brasil) em um recorte menor de Regional de saúde.

A simplificação do modelo está alinhada à abordagem adotada nesta pesquisa. Ao direcionar-se ao gestor local, essa simplificação potencializa a aplicabilidade do modelo, permitindo sua adaptação às especificidades de cada localidade. Além disso, amplia sua utilidade para outras condições de saúde e tecnologias em saúde relevantes para o contexto local.

7. CONCLUSÃO

A contribuição do trabalho está na apresentação de um modelo simples de custo-efetividade, útil inclusive para os gestores locais do SUS, que concluiu que a vacina TAK-003 (Qdenga) na 9ª Regional de Saúde do Paraná, uma região com elevada incidência da dengue, é uma estratégia dominante em relação à não vacinação, apresentando menores custos diretos per capita e melhores desfechos em saúde, mensurados em QALYs. A análise probabilística reforça a robustez desses resultados, mesmo diante das incertezas, fortalecendo a recomendação da incorporação dessa tecnologia em regiões com alta incidência da doença.

Nesse sentido, retomar os objetivos do estudo permite compreender de que forma cada etapa contribui para essa recomendação. Os dados epidemiológicos de morbimortalidade nas escalas coletadas, regional, estadual e nacional, mostram a relevância de estudos sobre a situação da dengue e seus impactos, alertando que nos últimos anos houve aumento de casos, portanto de gastos também.

Os investimentos que foram levantados durante a discussão mostram relevância em medidas para prevenção da doença, com programas específicos como do Paraná e repasse federal, além de mostrarem o impacto de casos graves no setor de saúde, sendo custos estimados muito maiores do que aqueles dos investimentos na compra da vacina Qdenga.

Esses custos economizados são somados aos benefícios dos dados de efetividade, dispostos de maneira comparativa com a matriz de transição de probabilidade da condição epidemiológica atual. Essa matriz apresenta a maior probabilidade de indivíduos saudáveis se infectarem com a dengue não tomando a vacina, reduzindo de maneira importante as probabilidades de transição para estados de saúde mais graves e de mortalidade ao tomarem.

Por fim, ao fornecer evidências, este trabalho amplia a discussão sobre o uso de tecnologias no SUS, também propõe um modelo que pode ser replicado em outras regiões e condições de saúde, fortalecendo a capacidade do gestor em tomar decisões informadas e sensíveis às realidades locais. Ao unir técnica e compromisso ético, contribuiu para um SUS mais universal e equânime.

REFERÊNCIAS

- AGIRREZABAL, Ion.; LATCHFORD, Joseph; STEWART, Gavin; GUTIÉRREZ-IBARLUZEA, Iñaki. Disinvestment initiatives in Latin American countries (Lac): a systematic literature review (SLR). **Value in Health**, v. 18, n. 7, p. A856, 2015.
- ALENCAR, José N. **Manual de Medicina Baseada em Evidências**. Salvador: Editora Sanar, 2021.
- ALVARADO CASTRO, V. et al. Assessing the effects of interventions for Aedes aegypti control: systematic review and meta-analysis of cluster randomised controlled trials. **BMC Public Health**, v. 17, Suppl. 1, p. 384, 2017.
- ARAÚJO, Denizar V., Bahia, Lucia. Análise de Custo-Efetividade. In: **Avaliação de tecnologias em Saúde**. São Paulo: Artmed. 2010
- ARROW, Kenneth J. Uncertainty and the welfare economics of medical care. World Health Organization. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 82, n. 2, p. 141, 2004 (1969).
- ASHRAF, Sadia; PATWARY, Muhammad Mainuddin; RODRIGUEZ-MORALES, Alfonso J. Demographic disparities in incidence and mortality rates of current dengue outbreak in Bangladesh. **New Microbes and New Infections**, v. 56, p. 101207, 2023.
- ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ECONOMIA DA SAÚDE (ABRES). **Nova política de financiamento do SUS**. Nota Política Econômica. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Economia, set. 2022. Disponível em: [https://www.ie.ufrj.br/images/IE/grupos/GESP/gespnota2022_ABRES%20\(2\).pdf](https://www.ie.ufrj.br/images/IE/grupos/GESP/gespnota2022_ABRES%20(2).pdf).
- BARÇANTE, Joziana Muniz de Paiva; CHEREM, José. The mosquito knows no borders: Regional challenges for global confrontation in the dengue battle. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 18, n. 1, p. e0011830, 2024.
- BENGOLEA, A.; SCIGLIANO, C.; RAMOS-ROJAS, J. T.; RADA, G.; CATALANO, H. N.; IZCOVICH, A.. Effectiveness and safety of the tetravalent TAK-003 dengue vaccine: a systematic review. **Medicina**, v. 84, n. 4, p. 689–707, 2024.
- BOTWRIGHT, Siobhan et al. Good practices for health technology assessment guideline development: a report of the Health Technology Assessment International, HTAsiaLink, and ISPOR special task force. **International journal of technology assessment in health care**, v. 40, n. 1, p. e74, 2024.
- BRASIL, Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica**. 2. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. **Entendendo a incorporação de tecnologias em saúde no SUS: como se envolver**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016a. 34 p.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-geral do Programa Nacional de Imunizações. **Critérios para orientar o processo de decisão**

para introdução da vacina contra dengue no Programa Nacional de Imunizações (PNI). p.21. 2016b.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Entendendo a incorporação de tecnologias em saúde no SUS: como se envolver.** Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 32 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/entendendo_incorporacao_tecnologias_sus_e_nvolver.pdf. p. 36. 2016c.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. **Critérios para orientar o processo de decisão para introdução da vacina da dengue no Programa Nacional de Imunizações.** [Francieli Fontana Sutile Tardetti Fantinato]. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 11 abr. 2017a.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Nota informativa: vacina dengue Dengvaxia®.** Brasília, DF: Anvisa, 28 nov. 2017b. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/tire-suas-duvidas-sobre-a-vacina-da-dengue/219201.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Conitec aprova proposta de uso de limiares de custo-efetividade (LCE) nas decisões em saúde.** 21 set. 2022. Atualizado em 13 out. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/noticias/2022/setembro/conitec-aprova-proposta-de-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-lce-nas-decisoes-em-saude>. Acesso em: 20 jun. 2025.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Qdenga (Vacina dengue 1, 2, 3 e 4 atenuada): novo registro.** Publicado em 03 mar. 2023a. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/qdenga-vacina-dengue-1-2-3-e-4-atenuada-novo-registro>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde. Portaria SECTICS/MS nº 72, de 21 de dezembro de 2023. Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, a vacina tetravalente TAK-003 para a prevenção de infecção causada pelo vírus da dengue e suas complicações, conforme estratégia a ser definida pelo Programa Nacional de Imunizações. **Diário Oficial da União:** seção 1, Brasília, DF, 22 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Entenda os critérios para a distribuição das primeiras doses da vacina contra a dengue.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2024/janeiro/entenda-os-criterios-para-a-distribuicao-das-primeiras-doses-da-vacina-contra-a-dengue>. Brasília, 2024a

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Vacinas registradas contra a dengue.** Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/campanhas/dengue/vacinas-registradas>. Brasil, 2024b

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente.

Departamento de Doenças Transmissíveis. **Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança** [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Doenças Transmissíveis. – 6. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2024. 81 p.: il. 2024c

BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde.** Retificada pelo DOU nº 93-C, de 15 maio 2024, seção 1, extra. 2024d

BRASIL. Ministério da Saúde. **Monitoramento das arboviroses. Brasília, DF: Ministério da Saúde,** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/aedes-aegypti/monitoramento-das-arboviroses>. Brasília 2025a

BRASIL. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Preços de Medicamentos 2025.** Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed>. 2025b

BRASIL. Ministério da Economia. **Painel de Preços** - Disponível em: <http://paineldepresos.planejamento.gov.br/>. 2025c

BRASIL. Conselho Nacional de Justiça. Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário – NatJus. **Nota técnica: vacina contra dengue / quilomicronemia. Processo nº 0703127-05.2025.8.07.0018,** 5ª Vara da Fazenda Pública e Saúde Pública do DF. Brasília, DF, 2025d.

BRICKS, Lucia Ferro. Vacinas para a dengue: perspectivas. **Pediatria**, v. 26, n. 4, p. 268-281, 2004.

BROWNSON, Ross C., et al. **Evidence-based public health.** Oxford university press, 2018.

CAMPOS, G. W. de S. Saúde pública e saúde coletiva: campo e núcleo de saberes e práticas. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 5, n. 2, p. 219–230, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-81232000000200002>.

CARDIN, Valéria Silva Galdino; NERY, Lais Moraes Gil. Hesitação vacinal: direito constitucional à autonomia individual ou um atentado à proteção coletiva?. **Prisma Jurídico**, v. 18, n. 2, p. 224-240, 2019.

CATÃO, R. C. **Dengue no Brasil: abordagem geográfica na escala nacional.** São Paulo: Editora UNESP, 2012. 176 p.

CATTEL, Francesco; RIPA, Franco; Scarmozzino, Antonio. Il processo di Health Technology Assessment nelle aziende sanitarie. **Bollettino SIFO**, v. 61, Torino: 2015.

COGAN, J. E. **Dengue and severe dengue.** Geneva: World Health Organization, 2024. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>

DE AZEVEDO, Thiago S.; LORENZ, Camila; CHIARAVALLI NETO, Francisco. Spatiotemporal evolution of dengue outbreaks in Brazil. **Transactions of the Royal**

Society of Tropical Medicine and Hygiene, v. 114, n. 8, p. 593-602, 2020.

DE SOÁREZ, Patrícia Coelho et al. Systematic review of health economic evaluation studies of dengue vaccines. **Vaccine**, v. 37, n. 17, p. 2298-2310, 2019.

DE SOUSA, Fernando Augusto Cervantes Garcia; PARADELLA, Thaís Cachuté. Fatores de risco de morte por dengue no Brasil: um estudo ecológico. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 48, n. 2, p. 181-190, 2024.

DEL NERO, Carlos R. O que é economia da saúde. In: PIOLA, S. F.; VIANNA, S. M. (Orgs.). **Economia da saúde: conceito e contribuição para a gestão da saúde**. Brasília: Ipea, 2002

DENG, Jie et al. Global, regional, and national burden of dengue infection in children and adolescents: an analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. **EClinicalMedicine**, v. 78, 2024.

DIAZ-QUIJANO, Fredi Alexander et al. Effectiveness of mass dengue vaccination with CYD-TDV (Dengvaxia®) in the state of Paraná, Brazil: integrating case-cohort and case-control designs. **The Lancet Regional Health–Americas**, v. 35, 2024.

DRABO, Emmanuel F.; PADULA, William V. Introduction to Markov modeling. **Handbook of Applied Health Economics in Vaccines**, p. 264, 2023.

DRUMMOND, M. F.; SCULPHER, M. J.; CLAXTON, K.; STODDART, G. L.; TORRANCE, G. W. **Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes**. 4. ed. Oxford: Oxford University Press, 2015.

EDEJER, T. Tan-Torres et al. WHO guide to cost-effectiveness analysis. **Geneva: World Health Organization**, 2017.

ELSNER, Dominik. **A Cost-Effectiveness Analysis of a Hypothetical Dengue Vaccination Campaign in Bolivia**. 2018. Dissertação (Mestrado) – Umeå School of Business and Economics, Umeå University, Umeå, 2018.

GODÓI, Isabella Piassi. **Avaliação econômica de uma vacina da dengue no Brasil baseado em seu valor terapêutico no Sistema Único de Saúde**. 2018. 190 f. Tese (Doutorado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2018. Orientador: Augusto Afonso Guerra Júnior. Coorientador: Brian Godman.

GURGEL-GONÇALVES, Rodrigo; OLIVEIRA, Wanderson Kleber de; CRODA, Julio. The greatest dengue epidemic in Brazil: surveillance, prevention, and control. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 57, p. e00203-2024, 2024.

HODGSON, Thomas A. Costs of illness in cost-effectiveness analysis: a review of the methodology. **Pharmacoeconomics**, v. 6, n. 6, p. 536-552, 1994.

HUSEREAU, Don et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. **MDM Policy & Practice**, v. 7, n. 1, p. 23814683211061097, 2022.

IATS. **Dicionário de Avaliação de Tecnologias em Saúde**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde - 2. Ed. Porto Alegre:

UFRGS/IATS, 2021.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Estimativas da População**. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html>. 2024

LA TORRE, Giuseppe; MONTEDURO, Antonietta; KHEIRAOUI, Flavia. **Comprendere l'Health Technology Assessment (HTA)**. Milano: Prex, 2009.

LASERNA, Andrés et al. Economic impact of dengue fever in Latin America and the Caribbean: a systematic review. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 42, p. e111, 2018.

LEE, Michelle Felicia; MING, Long Chiau; POH, Chit Laa. Current status of the development of dengue vaccines. **Vaccine: X**, p. 100604, 2024.

LOUÇÃ, Francisco; CALDAS, José Castro. **Economia(s)**. Porto: Edições Afrontamento, 2010.

MANFRIN, A.; JOSHI, M. Vaccine efficacy: The implication of using odds ratio and relative risk for the calculation. Which one would you choose? **PharmaScholar**, 2021.

MARCON, Camila Cunha. **Limites da avaliação econômica em saúde à luz da economia política crítica: uma revisão da produção científica no campo da saúde coletiva**. 2022.

MCGHAN, William F.; ARNOLD, Renée JG. Introduction to pharmacoeconomics. In: **Pharmacoeconomics**. CRC Press, 2020. p. 1-20.

MAGALHÃES, Rodrigo. **A erradicação do aedes aegypti: febre amarela, Fred Soper e saúde pública nas Américas (1918-1968)**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2016

MARCZELL, Kinga et al. The macroeconomic impact of a dengue outbreak: Case studies from Thailand and Brazil. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 18, n. 6, p. e0012201, 2024.

MARINHO, Alexandre; OCKÉ-REIS, Carlos Octávio. **SUS: o debate em torno da eficiência**. SciELO-Editora FIOCRUZ, 2022.

MEIRA, Mara Cristina Ripoli et al. Influência do clima na ocorrência de dengue em um município brasileiro de tríplice fronteira. **Cogitare Enfermagem**, v. 26, p. e76974, 2021.

MILSTIEN, Julie B.; KADDAR, Miloud; KIENY, Marie Paule. The impact of globalization on vaccine development and availability. **Health Affairs**, v. 25, n. 4, p. 1061-1069, 2006.

MUSTAFA, M. S. et al. Discovery of fifth serotype of dengue virus (DENV-5): A new public health dilemma in dengue control <<https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.09.011>>. **Medical journal armed forces India**, v. 71, n. 1, p. 67-70, 2015.

O'ROURKE, Brian et al. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. **International journal of technology assessment in health care**, v. 36, n. 3, p. 187-190, 2020.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION. **Technical document for the implementation of interventions based on generic operational scenarios for Aedes aegypti control.** Washington, DC: PAHO, 2019.

PARANÁ, Victoria Cruz et al. Risk factors associated with severe dengue in Latin America: A systematic review and meta-analysis. **Tropical Medicine & International Health**, v. 29, n. 3, p. 173-191, 2024.

PAZ-BAILEY, Gabriela. Work Group Summary and Interpretation of TAK-003 Efficacy, Safety, and Immunogenicity Data. National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (U.S.), Division of Viral Diseases. In: UNITED STATES. **Advisory Committee on Immunization Practices. Meeting**, 2023, Atlanta, GA. Atlanta: CDC, 22 fev. 2023. (ACIP meeting Dengue Virus Vaccines). Disponível em: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/125157>.

PINHO, Micaela Moreira; VEIGA, Paula Alexandra Correia Veloso. Avaliação de custo-utilidade como mecanismo de alocação de recursos em saúde: revisão do debate. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 25, n. 2, p. 239-250, 2009.

PRAYITNO, Ari et al. Addressing knowledge, attitude and practice gaps for effective dengue management strategies in Indonesia. **Frontiers in Public Health**, v. 13, p. 1540121, 2025.

R CORE TEAM. R: **A language and environment for statistical computing.** Vienna: R Foundation for Statistical Computing, 2024. Disponível em: <https://www.r-project.org/>. Acesso em: [data de acesso].

SALLES, Tiago Souza et al. History, epidemiology and diagnostics of dengue in the American and Brazilian contexts: a review. **Parasites & vectors**, v. 11, p. 1-12, 2018.

SANOFI. **Comunicado sobre a descontinuação definitiva da fabricação/importação do medicamento DENGVAIXIA® (vacina dengue 1, 2, 3 e 4, recombinante e atenuada).** São Paulo, 28 fev. 2025. Disponível em: <https://www.sanofi.com.br/pt/noticias/informacoes-de-produtos/2025-2-28-comunicado-sobre-a-descontinuacao-definitiva-da-fabricacao-importacao-do-medicamento-dengvaxia-vacina-dengue-1-2-3-e-4-recombinante-e-atenuada>.

SARKER, Rapy et al. Upsurge of dengue outbreaks in several WHO regions: public awareness, vector control activities, and international collaborations are key to prevent spread. **Health science reports**, v. 7, n. 4, p. e2034, 2024.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ – SESA/PR. Diretoria de Atenção e Vigilância em Saúde - **DAV. NOTA TÉCNICA – NT 06/2019/CVIA/LACEN/DAV.** Atualizada em 01 mar. 2023.

SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ – SESA/PR. **Estado investe R\$ 100 milhões em vigilância em saúde e combate à dengue no semestre.** Paraná, 19 jul. 2024. Disponível em: <https://www.saude.pr.gov.br/Noticia/Estado-investe-R-100-milhoes-em-vigilancia-em-saude-e-combate-dengue-no-semester>.

SHEN, Jing et al. Vaccination strategies, public health impact and cost-effectiveness of dengue vaccine TAK-003: A modeling case study in Thailand. **PLoS medicine**, v. 22, n. 6,

p. e1004631, 2025.

SILVA, Everton Nunes da; SILVA, Marcus Tolentino; PEREIRA, Maurício Gomes. Identificação, mensuração e valoração de custos em saúde. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 25, n. 2, p. 437-439, 2016.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES (SBIm); SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA (SBI); SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA TROPICAL (SBMT). **Nota técnica conjunta SBIm/SBI/SBMT: vacina dengue 1, 2, 3 e 4 (atenuada) QDENGAR®**. 03 jul. 2023. Atualizada em: 21 mar. 2024. Disponível em: <https://www.sbim.org.br>.

SOTO-MORENO, Jose Alejandro et al. Socioeconomic and fiscal returns of expanded investment in immunization: a case for life-course vaccination in Colombia. **Health Affairs Scholar**, v. 2, n. 4, p. qxae042, 2024.

SOUZA, Carlos Dornels Freire de et al. Space-time dynamics of the dengue epidemic in Brazil, 2024: an insight for decision making. **BMC Infectious Diseases**, v. 24, n. 1, p. 1056, 2024.

SLOWIKOWSKI, K. **ggrepel: Automatically Position Non-Overlapping Text Labels with 'ggplot2'**. 2024. Disponível em: <https://ggrepel.slowkow.com/>.

TEICH, Vanessa D. Teich, Nelson L. S. Tópicos Avançados em Modelagem Econômica em Saúde. Em: NITA, Marcelo Eidi et al. **Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão**. 2010. p. 385-401.

TEICH, Vanessa; ARINELLI, Roberta; FAHHAM, Lucas. Aedes aegypti e sociedade: o impacto econômico das arboviroses no Brasil. **Jornal Brasileiro de Economia da Saúde**, v. 9, n. 3, p. 267-276, 2017.

TEIXEIRA, Maria da Glória; BARRETO, Maurício Lima. Porque devemos, de novo, erradicar o Aedes aegypti. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 1, n. 1, p. 122-136, 1996.

TOMA, Tereza Setsuko et al. **Avaliação de tecnologias de saúde & políticas informadas por evidências**. São Paulo: Instituto de Saúde, 2017. 456 p. (Temas em saúde coletiva, v. 22). ISBN 978-85-88169-31-9.

VASCONCELOS, Isaac de Araujo Castro; NAMPO, Fernando Kenji; MISTRO, Sóstenes. PROTOCOLO PARA A ANÁLISE DE custo-efetividade DA VACINA QDENGAR NA 9ª REGIONAL DE SAÚDE. In: **16º Congresso Internacional da Rede Unida - Revista Saúde em Redes**, v. 10, Supl. 2 (2024) - Editora Rede Unida - DOI: 10.18310/2446-48132024v10nsup2, 2023. Disponível em: <<https://doity.com.br/anais/16congressointernacionaldaredeunida/trabalho/380688>>. Acesso em: 06/03/2025 às 10:41

WINEGARD, Timothy C. **O Mosquito: a incrível história do maior predador da humanidade**. Editora Intrínseca, 2022.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Immunization Agenda 2030: a global strategy to leave no one behind** [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>.

WEINSTEIN, Milton C.; TORRANCE, George; McGUIRE, Alistair. QALYs: the basics.

Value in Health, [S. l.], v. 12, supl. 1, p. S5-S9, mar. 2009. DOI: [10.1111/j.1524-4733.2009.00515.x](https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2009.00515.x). Errata publicada em: **Value in Health**, v. 13, n. 8, p. 1065, dez. 2010. PMID: 19250132.

WICKHAM, Hadley. **ggplot2: Elegant Graphics for Data Analysis**. 1. ed. New York: Springer-Verlag, 2016. ISBN 978-3-319-24277-4. Disponível em: <https://ggplot2.tidyverse.org>.

APÊNDICES

Apêndice A – Protocolo para a análise de custo-efetividade da vacina qdenga na 9ª regional de saúde

VASCONCELOS, Isaac de Araujo Castro; NAMPO, Fernando Kenji; MISTRO, Sóstenes. **PROTOCOLO PARA A ANÁLISE DE CUSTO EFETIVIDADE DA VACINA QDENGNA NA 9ª REGIONAL DE SAÚDE.** In: 16º Congresso Internacional da Rede Unida - Revista Saúde em Redes, v. 10, Supl. 2 (2024) - Editora Rede Unida - DOI: 10.18310/2446-48132024v10nsup2, 2023. Disponível em: <<https://doity.com.br/anais/16congressointernacionaldaredeunida/trabalho/380688>>. Acesso em: 27/07/2025 às 11:10

PROTOCOLO PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DA VACINA QDENGNA NA 9ª REGIONAL DE SAÚDE

Autor

Isaac de Araujo Castro Vasconcelos

Coautores

Fernando Kenji Nampo, Sóstenes Mistro

Resumo

Apresentação

A dengue é uma doença com impactos significativos tanto na saúde pública quanto na economia. Em termos de saúde, pode causar desde sintomas leves, como febre e dores musculares, até formas graves e potencialmente fatais. Ao mesmo tempo em que a doença sobrecarrega o sistema de saúde, economicamente gera custos significativos para o controle do vetor, para o tratamento dos infectados, em especial aqueles com quadros graves, e relativos ao absenteísmo no trabalho. Naturalmente, os impactos da dengue se tornam ainda mais relevantes no cenário vigente em que, apesar do amplo conhecimento sobre a doença, há dificuldade em seu manejo, o que resulta em elevação na morbidade e mortalidade, além do aumento significativo no dispêndio de recursos.

Em 2023 a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou imunizante contra a dengue e a vacina foi incorporada ao Programa Nacional de Imunização (PNI) em dezembro do mesmo ano. Apesar de ser uma tecnologia promissora, não encontramos na literatura uma análise econômica da vacina QDENGNA

em região de fronteira, de modo que a evidência atualmente disponível não viabiliza a adequada avaliação dessa tecnologia em saúde neste cenário.

O principal objetivo deste projeto é avaliar a custo-efetividade da QDENGA em região interiorana de fronteira. Como objetivo secundário, espera-se desenvolver um guia metodológico para a realização de estudos econômicos sobre vacinação a partir de dados secundários.

Desenvolvimento do trabalho

- Desenho do estudo

Trata-se de uma avaliação econômica do tipo custo-efetividade baseada em dados secundários.

- População e local do estudo

Serão incluídos no estudo os usuários do sistema público de saúde dos municípios que compõem a 9ª Regional de Saúde do Estado do Paraná (Itaipulândia; Matelândia, Medianeira, Missal, Ramilândia, Santa Terezinha de Itaipu, São Miguel do Iguaçu, Serranópolis do Iguaçu). Essa população apresenta um contexto específico. Além de estar dentro da faixa de fronteira da fronteira internacional mais densamente povoada e com maior fluxo diário de pessoas, é uma região com alta taxa de incidência da dengue. Conseqüentemente, apresenta elevado número de usuários migrantes do sistema de saúde em geral, ao mesmo tempo em que as ações em saúde têm alcance prejudicado pela migração pendular existente.

- Perspectiva da análise

Nas discussões de Avaliação Econômica em Saúde, se torna fundamental a afirmação e consolidação de uma perspectiva, a qual é definida pelo ator que irá arcar com os custos. Em nossa pesquisa, o ator será o próprio sistema público de saúde. Portanto, os custos de interesse para nossa análise serão aqueles gerados pelas internações, custos medicamentosos de tratamento e outros custos periféricos que podem ser de responsabilidade da gestão, como o de possíveis transportes.

- Horizonte temporal

A dengue é uma doença sazonal com maior incidência nos meses quentes e menor incidência nos meses frios. Considerando que a incidência da dengue está associada a fatores ligados ao tempo atmosférico, utilizar-se-á o horizonte temporal que conte com as 4 estações do ano. Para abarcar o curso natural da morbidade da doença e

o tempo em que a tecnologia tenha seus impactos presentes a nível populacional, utilizaremos o horizonte temporal de 16 anos.

- Desfechos e descontos

Os principais desfechos serão os estados de saúde relativos à doença e o número de mortes evitadas. Os descontos, por sua vez, serão padronizados a partir da recomendação das diretrizes metodológicas de avaliação econômica.

- Custos analisados

Serão incorporados custos diretos a partir da análise de estimativas secundárias, que relacionam os casos de dengue e seus custos individuais. Com esses dados, será possível fazer uma estimativa do tamanho população em risco de cada cidade da 9ª Regional. Essa possibilidade é dada pela existência de literatura que levanta os custos da dengue, que poderiam ser transportados para a realidade estudada.

- Modelo de análise

O modelo proposto será o de Markov. Para a realização, serão demandados alguns componentes, a realização de uma pesquisa válida de custo-efetividade passa pela utilização correta desses elementos, a estrutura e os parâmetros. A estrutura está relacionada aos estados de saúde, que devem considerar a literatura acerca da história natural da doença para a criação de diversas situações possíveis. Vale notar que esses estados não devem ser interferidos pelas condições anteriores de saúde dos indivíduos, sendo a ideia de não dependência de variáveis anteriores para a probabilidade seguinte uma suposição importante das cadeias de Markov. Porém, essa suposição não se confunde com o fato de que o modelo parte do princípio da capacidade de se detectar reinfecção com a condição da doença. De tal modo, parte-se da lógica que o indivíduo pode voltar a ter o estado de doença após o momento que se contaminou pela primeira vez.

- Análises e suposições

Como um modelo probabilístico que transpõe a condição de saúde para um indivíduo por meio de coorte simulada, os métodos de extrapolação também se tornam importantes. Pelas características supracitadas do estudo, um caminho indicado é o de valores constantes para extrapolação. Colocam-se então os custos constantes e se utiliza com o mesmo valor como comparador.

- Riscos

Algumas preocupações que podem ser levadas em conta na execução da análise de custo-efetividade estão ligadas à validade externa do modelo. Para tanto, a

diretriz tem como um de seus pontos contemplados a análise de heterogeneidade, a qual não deverá se mostrar apreciável devido às características similares entre as cidades que compõem a 9ª Região de saúde do Paraná.

- **Análise de incerteza**

Para avaliar a incerteza do modelo será procedida uma análise de sensibilidade probabilística, que por meio de simulação consegue definir a incerteza do modelo por meio da discrepância na variação dos elementos simulados.

Resultados

Entendemos que os achados de nossa pesquisa serão relevantes à saúde pública. Os resultados serão particularmente úteis para a gestão municipal e regional de saúde, pois além de conhecer a relação de custo-efetividade da medida em comparação aos atuais gastos com as diversas ações de mitigação da dengue

Finalmente, será produzido um guia tutorial sobre custo-efetividade com linguagem acessível aos gestores em saúde. Este material combinará conhecimentos da economia da saúde, farmacoeconomia, saúde pública e coletiva para se entender não apenas as vantagens de uma tecnologia sobre a outra, mas também criar evidências econômicas que coadunam a prática.

Considerações finais:

Uma das principais preocupações com a saúde pública está relacionada ao fato inerente da economia da não suficiência de recursos para a aplicação de todas as ações. O discurso então sugerido é o da eficiência, para que os recursos utilizados sejam dispostos da melhor maneira possível. Porém ressaltamos que não devemos usar esse princípio como o principal para a criação de políticas públicas de saúde. A parcimônia se faz importante, mas não deve ser elemento central e único na escolha de tecnologias de saúde.

A análise de custo-efetividade tem a capacidade de levar a eficiência, a efetividade e a eficácia para o sistema de saúde. Porém, essa ferramenta depende da boa intenção, capacidade e vontade política do gestor.

Palavras-chave:

Custo-Efetividade, Vacina, Dengue

APÊNDICE B – Custos e Efetividade (QALYS) acumulados por média de pessoa tratada durante a coorte

Ano do ciclo	QALY		QALY		QALY	
	Custo 100% vacinação	QALY 100% vacinação	Custo 60,5% vacinação	QALY 60,5% vacinação	Custo estratégia sem vacinação	QALY estratégia sem vacinação
1	39,35	1	23,81	1	0	1
2	81,69	1,947	54,61	1,944	13,15	1,939
3	126,71	2,845	91,71	2,835	38,09	2,821
4	174,15	3,695	134,43	3,677	73,59	3,649
5	223,75	4,501	182,18	4,473	118,51	4,429
6	275,28	5,265	234,41	5,224	171,80	5,163
7	328,53	5,988	290,60	5,935	232,50	5,854
8	383,29	6,674	350,28	6,607	299,71	6,505
9	439,39	7,325	413,02	7,243	372,64	7,119
10	496,65	7,941	478,43	7,845	450,53	7,697
11	554,93	8,525	546,14	8,414	532,69	8,244
12	614,07	9,079	615,83	8,953	618,52	8,759
13	673,95	9,605	687,17	9,463	707,42	9,246
14	734,45	10,103	759,90	9,946	798,89	9,706
15	795,46	10,576	833,77	10,404	892,44	10,141
16	856,87	11,024	908,53	10,838	987,64	10,553

APÊNDICE C – código em r com modelo de custo-efetividade

```

install.packages(c("ggplot2","ggrepel","heemod","diagram","xlsx","reshape2"))

library(ggplot2)
library(ggrepel)
library(heemod)
library(diagram)
library(xlsx)
library(reshape2)

# Parâmetros
n_c <- 29673                # Tamanho da coorte com apenas faixa
n_t <- 16                   # Número de ciclos
v_state_names <- c("Saudável","Sintomático","Severo","Morte")
n_s <- length(v_state_names) # Número de estados
r <- 0.05                  # Taxa de desconto
cobertura <- 0.605

# Custo fixo da vacinação (2 doses por indivíduo)
custo_vacina_unitario <- 314.83 * 2      # = R$629,66

# Matrizes de transição (fixas)

m_P_vacina <- matrix(c(
  0.9754824735, 0.02376571294, 0.000378121525, 0.0003736920777,
  0.0000000000, 0.999248186398, 0.000378121525, 0.0003736920777,
  0.0000000000, 0.000000000000, 0.999626307900, 0.0003736920777,
  0.0000000000, 0.000000000000, 0.000000000000, 1.000000000000
), nrow = n_s, byrow = TRUE,
dimnames = list(from = v_state_names, to = v_state_names))

```

```

m_P_sem_vacina <- matrix(c(
  0.937034333385, 0.05941428234, 0.002224244262, 0.001327140013,
  0.000000000000, 0.997800000000, 0.002224244262, 0.001327140013,
  0.000000000000, 0.000000000000, 0.998672859987, 0.001327140013,
  0.000000000000, 0.000000000000, 0.000000000000, 1.000000000000
), nrow = n_s, byrow = TRUE,
dimnames = list(from = v_state_names, to = v_state_names))

# SIMULAÇÃO

# Estado inicial e evolução
state_det_vac <- array(NA_real_, dim = c(n_t, n_s),
  dimnames = list(cycle = 1:n_t, state = v_state_names))
state_det_no <- state_det_vac

state_det_vac[1, ] <- state_det_no[1, ] <- c(n_c, 0, 0, 0)

for (t in 2:n_t) {
  state_det_vac[t, ] <- state_det_vac[t - 1, ] %*% m_P_vacina #simulação da coorte
vacinada

  state_det_no[t, ] <- state_det_no[t - 1, ] %*% m_P_sem_vacina #simulação da coorte
sem vacinada
}

# Matriz de payoffs (custos & QALYs)
m_payoffs <- matrix(c(
  # Custos por estado
  0.00, 15.6, 3488.52, 3855.53,
  # QALYs por estado

```

```

1.00, 0.8, 0.5, 0.0
), nrow = n_s, byrow = FALSE,
dimnames = list(state = v_state_names, payoff = c("Custo","QALY")))

# Payoff bruto por ciclo
payoff_det_vac <- state_det_vac %*% m_payoffs
payoff_det_no <- state_det_no %*% m_payoffs

# Análise SEM desconto
output_vac <- colSums(payoff_det_vac) / n_c
output_no <- colSums(payoff_det_no) / n_c
# adiciona o custo fixo da vacina
output_vac["Custo"] <- output_vac["Custo"] + custo_vacina_unitario

df_det <- data.frame(
  Estratégia = c("Vacina","Sem Vacina"),
  Custo = c(output_vac["Custo"], output_no["Custo"]),
  QALY = c(output_vac["QALY"], output_no["QALY"])
)

# Programa com 60,5% vacinados
output_prog <- cobertura * output_vac + (1 - cobertura) * output_no

df_det <- rbind(
  data.frame(Estratégia = "Vacina (100%)", Custo = output_vac["Custo"], QALY =
output_vac["QALY"]),
  data.frame(Estratégia = "Programa (60,5%)", Custo = output_prog["Custo"], QALY =
output_prog["QALY"]),
  data.frame(Estratégia = "Sem Vacina (0%)", Custo = output_no["Custo"], QALY =
output_no["QALY"])
)

```

1.5) Gráfico de fronteira (não descontado)

```
ggplot(df_det,
  aes(x = QALY,
    y = Custo,
    color = Estratégia,
    label = paste0("R$ ", round(Custo, 2), "\nQALY: ", round(QALY, 3))
  )
) +
  geom_point(size = 4) +
  geom_line(aes(group = 1), linetype = "dashed", color = "gray40") +
  geom_text(vjust = -0.87, size = 2.5, show.legend = FALSE) +
  labs(title = "Fronteira de Eficiência: Vacina vs. Sem Vacina",
    x = "Efeito (QALY ganho)",
    y = "Custo (R$)") +
  theme_minimal() +
  scale_color_manual(values = c("blue", "red", "green")) +
  scale_x_continuous(
    limits = c(min(df_det$QALY) * 0.98,
      max(df_det$QALY) * 1.065)
  ) +
  scale_y_continuous(
    limits = c(min(df_det$Custo) * 0.99,
      max(df_det$Custo) * 1.065))
```

1.6) Análise COM desconto

```
discount_factor <- 1 / (1 + r)^(0:(n_t - 1))
```

```
disc_pay_vac <- payoff_det_vac * discount_factor
```

```
disc_pay_no <- payoff_det_no * discount_factor
```

```
custo_vac_disc <- sum(disc_pay_vac["Custo"]) / n_c + custo_vacina_unitario
```

```

custo_no_disc <- sum(disc_pay_no[,"Custo"]) / n_c
qaly_vac_disc <- sum(disc_pay_vac[,"QALY"]) / n_c
qaly_no_disc <- sum(disc_pay_no[,"QALY"]) / n_c

# Programa (60,5%) com desconto
custo_prog_disc <- cobertura * custo_vac_disc + (1 - cobertura) * custo_no_disc
qaly_prog_disc <- cobertura * qaly_vac_disc + (1 - cobertura) * qaly_no_disc

df_disc <- rbind(
  data.frame(Estratégia = "Vacina (100%)", Custo = custo_vac_disc, QALY =
qaly_vac_disc),
  data.frame(Estratégia = "Programa (60,5%)", Custo = custo_prog_disc, QALY =
qaly_prog_disc),
  data.frame(Estratégia = "Sem Vacina (0%)", Custo = custo_no_disc, QALY =
qaly_no_disc)
)

# 1.7) Gráfico de fronteira (descontado)
ggplot(df_disc, aes(x = QALY, y = Custo, color = Estratégia)) +
  geom_point(size = 4) +
  geom_line(aes(group = Estratégia), linetype = "dashed") +
  geom_text_repel(aes(label = paste0("R$ ", round(Custo,2), "\nQALY: ", round(QALY,3)))) +
  labs(title = "Fronteira de Eficiência: Vacina, cobertura de 65,5%
e sem Vacina (Com Desconto)",
x = "Efeito (QALY ganho)",
y = "Custo (R$)") +
  theme_minimal() +
  scale_color_manual(values = c("blue","red", "green"))

#####1.8) gráfico de curvas acumuladas

```

```

library(ggplot2)

# Calcular acumulados com desconto por indivíduo
df_acum <- data.frame(
  ciclo      = 1:n_t,
  custo_vac  = cumsum(disc_pay_vac[,"Custo"]) / n_c + (custo_vacina_unitario / n_t) *
(1:n_t),
  qaly_vac   = cumsum(disc_pay_vac[,"QALY"]) / n_c,
  custo_no_vac = cumsum(disc_pay_no[,"Custo"]) / n_c,
  qaly_no_vac = cumsum(disc_pay_no[,"QALY"]) / n_c,
  # Programa (60,5%): mistura ponderada
  custo_prog  = cobertura * (cumsum(disc_pay_vac[,"Custo"]) / n_c +
                          (custo_vacina_unitario / n_t) * (1:n_t)) +
  (1 - cobertura) * (cumsum(disc_pay_no[,"Custo"]) / n_c),
  qaly_prog   = cobertura * (cumsum(disc_pay_vac[,"QALY"]) / n_c) +
  (1 - cobertura) * (cumsum(disc_pay_no[,"QALY"]) / n_c)
)

# Gráfico de QALY acumulado
g_qaly <- ggplot(df_acum, aes(x = ciclo)) +
  geom_line(aes(y = qaly_vac, color = "Vacina"), linewidth = 1.2) +
  geom_line(aes(y = qaly_no_vac, color = "Sem Vacina"), linewidth = 1.2) +
  geom_line(aes(y = qaly_prog, color = "Programa 60,5%"), linewidth = 1.2) +
  scale_color_manual(values = c(
    "Vacina"      = "blue",
    "Sem Vacina"  = "red",
    "Programa 60,5%" = "green"
  )) +
  scale_x_continuous(
    breaks = seq(2, 16, by = 2),
    limits = c(1, 16)
  )

```

```

) +
labs(
  title = "QALYs Acumulados (com desconto)",
  x     = "Ciclo (Ano)",
  y     = "QALY por indivíduo",
  color = "Estratégia"
) +
theme_minimal()

# Gráfico de Custo acumulado
g_custo <- ggplot(df_acum, aes(x = ciclo)) +
  geom_line(aes(y = custo_vac, color = "Vacina"), linewidth = 1.2) +
  geom_line(aes(y = custo_no_vac, color = "Sem Vacina"), linewidth = 1.2) +
  geom_line(aes(y = custo_prog, color = "Programa 60,5%"), linewidth = 1.2) +
  scale_color_manual(values = c(
    "Vacina"      = "blue",
    "Sem Vacina"  = "red",
    "Programa 60,5%" = "green"
  )) +
  scale_x_continuous(
    breaks = seq(2, 16, by = 2),
    limits = c(1, 16)
  ) +
  labs(
    title = "Custos Acumulados (com desconto)",
    x     = "Ciclo (Ano)",
    y     = "Custo por indivíduo (R$)",
    color = "Estratégia"
  ) +
  theme_minimal()

```

```

library("xlsx")

write.xlsx(df_acum, file = "df_acum.xlsx",
          sheetName = "df_acum", append = FALSE)

#####

# 2 ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (PSA)
##### Função para calcular parâmetros
# (incluindo a amostragem dos QALYs)
sample_params_exact <- function() {
  list(
    ## Probabilidades de transição para vacinados (valores exatos do original)
    p_S1S2_vac = rbeta(1, shape1 = 0.02376571294 * 10000, shape2 = (1 -
0.02376571294) * 10000),
    p_S1S3_vac = rbeta(1, shape1 = 0.000378121525 * 10000, shape2 = (1 -
0.000378121525) * 10000),
    p_S1S4_vac = rbeta(1, shape1 = 0.0003736920777 * 10000, shape2 = (1 -
0.0003736920777) * 10000),
    p_S2S3_vac = rbeta(1, shape1 = 0.000378121525 * 10000, shape2 = (1 -
0.000378121525) * 10000),
    p_S2S4_vac = rbeta(1, shape1 = 0.0003736920777 * 10000, shape2 = (1 -
0.0003736920777) * 10000),
    p_S3S4_vac = rbeta(1, shape1 = 0.0003736920777 * 10000, shape2 = (1 -
0.0003736920777) * 10000),

    ## Probabilidades de transição para não vacinados (valores exatos do original)
    p_S1S2_novac = rbeta(1, shape1 = 0.05941428234 * 10000, shape2 = (1 -
0.05941428234) * 10000),
    p_S1S3_novac = rbeta(1, shape1 = 0.002224244262 * 10000, shape2 = (1 -
0.002224244262) * 10000),
    p_S1S4_novac = rbeta(1, shape1 = 0.001327140013 * 10000, shape2 = (1 -
0.001327140013) * 10000),
  )
}

```

```
p_S2S3_novac = rbeta(1, shape1 = 0.002224244262 * 10000, shape2 = (1 -
0.002224244262) * 10000),
```

```
p_S2S4_novac = rbeta(1, shape1 = 0.001327140013 * 10000, shape2 = (1 -
0.001327140013) * 10000),
```

```
p_S3S4_novac = rbeta(1, shape1 = 0.001327140013 * 10000, shape2 = (1 -
0.001327140013) * 10000),
```

```
## Custos (valores exatos do original)
```

```
cost_Saudavel = rnorm(1, mean = 0, sd = 0),
```

```
cost_Sintomatico = rnorm(1, mean = 15.6, sd = 1.56),
```

```
cost_Severo = rnorm(1, mean = 3488.52, sd = 348.852),
```

```
cost_Morte = rnorm(1, mean = 3855.53, sd = 385.553),
```

```
cost_vacina_unitario = rnorm(1, mean = 629.66, sd = 62.966),
```

```
## QALYs: em vez de valores fixos, amostramos
```

```
qaly_Saudavel = 1,
```

```
qaly_Sintomatico = max(0, min(1, rnorm(1, mean = 0.8, sd = 0.05))),
```

```
qaly_Severo = max(0, min(1, rnorm(1, mean = 0.5, sd = 0.05))),
```

```
qaly_Morte = 0
```

```
)
```

```
}
```

```
# Matrizes de transição exatas (sem alteração)
```

```
#####
```

```
create_transition_matrices_exact <- function(params = NULL) {
```

```
# Matriz de transição para o grupo com vacina (valores exatos)
```

```
m_P_vacina <- matrix(c(
```

```
0.9754824735, 0.02376571294, 0.000378121525, 0.0003736920777,
```

```
0.0000, 0.999248186398, 0.000378121525, 0.0003736920777,
```

```
0.0000, 0.0000, 0.9996263079, 0.0003736920777,
```

```
0.0000, 0.0000, 0.0000, 1.0
```

```

), nrow = 4, byrow = TRUE)

# Matriz de transição para o grupo sem vacina (valores exatos)
m_P_sem_vacina <- matrix(c(
  0.937034333385, 0.05941428234, 0.002224244262, 0.001327140013,
  0.0000,      0.9978,      0.002224244262, 0.001327140013,
  0.0000,      0.0000,      0.998672859987, 0.001327140013,
  0.0000,      0.0000,      0.0000,      1.0
), nrow = 4, byrow = TRUE)

list(vacina = m_P_vacina, sem_vacina = m_P_sem_vacina)
}

#####
# Função principal modificada do Modelo de Markov
#####
run_markov_model_exact <- function() {
  # Tamanho da coorte
  n_c <- 29673

  # Definir estados de saúde e ciclos
  v_state_names <- c("Saudável", "Sintomático", "Severo", "Morte")
  n_s <- length(v_state_names)
  n_t <- 16

  # Obter matrizes de transição (utilizando os valores exatos)
  matrices <- create_transition_matrices_exact()
  m_P_vacina <- matrices$vacina
  m_P_sem_vacina <- matrices$sem_vacina

  # Inicializar matrizes de state membership para os dois grupos:

```

```

state_membership_vacina <- state_membership_sem_vacina <- matrix(0, nrow = n_t, ncol
= n_s,
dimnames = list(cycle = 1:n_t, state =
v_state_names))
state_membership_vacina[1, ] <- state_membership_sem_vacina[1, ] <- c(n_c, 0, 0, 0)

# Simulação da progressão dos estados ao longo dos ciclos
for(i in 2:n_t) {
state_membership_vacina[i, ] <- state_membership_vacina[i - 1, ] %*% m_P_vacina
state_membership_sem_vacina[i, ] <- state_membership_sem_vacina[i - 1, ] %*%
m_P_sem_vacina
}

# Amostrar os parâmetros (incluindo custos e QALYs)
params <- sample_params_exact()

# Construir a matriz de payoffs: primeira coluna são os custos, segunda coluna são os
QALYs,
# para os estados: Saudável, Sintomático, Severo, Morte.
m_payoffs <- matrix(c(
params$cost_Saudavel, params$cost_Sintomatico, params$cost_Severo,
params$cost_Morte,
params$qaly_Saudavel, params$qaly_Sintomatico, params$qaly_Severo,
params$qaly_Morte
), nrow = 4, byrow = FALSE)

# Calcular os payoffs para cada grupo: vacina e sem vacina.
payoff_vacina <- state_membership_vacina %*% m_payoffs
payoff_sem_vacina <- state_membership_sem_vacina %*% m_payoffs

# Aplicar o desconto (5% ao ano)

```

```

r <- 0.05
discount_factor <- 1 / (1 + r)^(0:(n_t - 1))

discounted_payoff_vacina <- payoff_vacina * discount_factor
discounted_payoff_sem_vacina <- payoff_sem_vacina * discount_factor

# Retornar os resultados médios (por indivíduo)
list(
  cost_vac = sum(discounted_payoff_vacina[, 1]) / n_c,
  qaly_vac = sum(discounted_payoff_vacina[, 2]) / n_c,
  cost_novac = sum(discounted_payoff_sem_vacina[, 1]) / n_c,
  qaly_novac = sum(discounted_payoff_sem_vacina[, 2]) / n_c,
  state_membership_vacina = state_membership_vacina,
  state_membership_sem_vacina = state_membership_sem_vacina,
  payoff_vacina = payoff_vacina,
  payoff_sem_vacina = payoff_sem_vacina
)
}

#####
# Execução da Análise de Sensibilidade Probabilística (PSA)
#####
n_sim <- 1000
psa_results_exact <- data.frame(
  sim = 1:n_sim,
  cost_vac = numeric(n_sim),
  qaly_vac = numeric(n_sim),
  cost_novac = numeric(n_sim),
  qaly_novac = numeric(n_sim)
)

```

```

# Para cada simulação, o modelo é executado novamente, incorporando variação
for (i in 1:n_sim) {
  res <- run_markov_model_exact()
  psa_results_exact[i, "cost_vac"] <- res$cost_vac
  psa_results_exact[i, "qaly_vac"] <- res$qaly_vac
  psa_results_exact[i, "cost_novac"] <- res$cost_novac
  psa_results_exact[i, "qaly_novac"] <- res$qaly_novac
}

# Calcular diferenças incrementais
psa_results_exact$delta_cost <- psa_results_exact$cost_vac -
psa_results_exact$cost_novac
psa_results_exact$delta_qaly <- psa_results_exact$qaly_vac -
psa_results_exact$qaly_novac
psa_results_exact$icer <- psa_results_exact$delta_cost / psa_results_exact$delta_qaly

library("xlsx")
write.xlsx(psa_results_exact, file = "psa_results_exact.xlsx",
          sheetName = "psa_results_exact", append = FALSE)

#####
# Gerar o scatter plot do plano de custo-efetividade incremental
#####
library(ggplot2)
ggplot(psa_results_exact, aes(x = delta_qaly, y = delta_cost)) +
  geom_hline(yintercept = 0, linetype = "dashed", color = "gray50") +
  geom_vline(xintercept = 0, linetype = "dashed", color = "gray50") +
  geom_point(alpha = 0.5, color = "steelblue") +
  geom_abline(intercept = 0, slope = 122064.30, color = "red", linetype = "dotted", size = 1)
+
  geom_point(aes(x = 0, y = 0), color = "red", size = 3) +

```

```

labs(
  title = "Plano de Custo-Efetividade Incremental",
  x = "Ganho incremental de QALYs (Vacina - Sem Vacina)",
  y = "Custo incremental (Vacina - Sem Vacina) em R$"
)
coord_cartesian(xlim = c(-0.05, 0.05), ylim = c(-500, 15000))
theme_minimal()

#####

# Adicionar esquema diagrama

install.packages("heemod")
install.packages("diagram")
library('heemod')
library('diagram')

#Com vacina
esq_vac <- define_transition(
  state_names = c('Saudável/Assintomático', 'Sintomático', 'Severo', 'Morte'),
  0.9754824735, 0.02376571294, 0.000378121525, 0.0003736920777,
  0.0000, 0.999248186398, 0.000378121525, 0.0003736920777,
  0.0000, 0.0000, 0.999626307900, 0.0003736920777,
  0.0000, 0.0000, 0.0000, 1);
plot(esq_vac)

#Sem Vacina
library('heemod')
library('diagram')
esq_atual <- define_transition(
  state_names = c('Saudável/Assintomático', 'Sintomático', 'Severo', 'Morte'),
  0.937034333385, 0.05941428234, 0.002224244262, 0.001327140013,

```

```
0.000000000000, 0.997800000000, 0.002224244262, 0.001327140013,  
0.000000000000, 0.000000000000, 0.998672859987, 0.001327140013,  
0.000000000000, 0.000000000000, 0.000000000000, 1);  
plot(esq_atual)
```

APÊNDICE D – GLOSSÁRIO DE TERMOS UTILIZADOS NA MODELAGEM.

Análise de sensibilidade: Um meio utilizado para determinar a robustez de uma análise. Tem a capacidade de testar a plausibilidade do alcance de medidas utilizadas no modelo, determinando se as possíveis variações das medidas podem alterar de forma significativa os resultados do modelo.

Ciclo: Entendido no trabalho como *ciclo de Markov*. É a divisão de tempo aplicada ao modelo de markov para o problema em questão (IATS, 2016). Foram utilizados na monografia ciclos anuais que servem para marcar momentos de mudança do estado de saúde.

Coorte fechada: População em que a adesão começa em um momento definido ou com um evento definido e termina apenas através da ocorrência do resultado do estudo ou do fim do elegibilidade para a adesão. Portanto, não há mudança em tamanho (Porta, 2016)

Horizonte temporal: Período em que as consequências e custos associados à intervenção são contabilizados. É o tempo que a estratégia vai estar sendo aplicada no modelo (IATS, 2016). No caso da presente monografia, os 16 anos foram divididos em *ciclos*.

Matriz de transição: Na epidemiologia e bioestatística, pode ser definida como uma ferramenta para disposição de dados em colunas e linhas (Porta, 2016). Na atual modelagem essa matriz tem que contar com as probabilidades de transição de estados de doença, sendo cada linha somada necessariamente igual a 1.

Quality-Adjusted Life Years (QALY): Medida traduzida como Ano de Vida Ajustado pela Qualidade (AVAQ). Possibilita a mensuração da severidade de condições de saúde por meio da carga da doença, relacionando com a medida temporal de anos. Representa, assim, a qualidade de vida do indivíduo durante o tempo em que convive com determinada condição em relação à sua expectativa de vida (Porta; Last, 2016). No modelo presente cada mensuração é feita anualmente.

Taxa de desconto: Taxa usada para descontar ou calcular os custos futuros e benefícios para chegar aos seus valores atuais. As taxas de desconto relacionadas a custos são geralmente baseadas em títulos do governo ou mercado, afetando além dos efeitos nos desfechos os valores futuros (INAHTA, 2006).

Transição entre estados: Probabilidade do estado de saúde de um indivíduo mudar dentro de determinado período (INAHTA, 2006). Na monografia, entre os 4 estados possíveis, seguindo os princípios de Markov, a soma das probabilidades de transições é igual a 1.

Referências do glossário:

FACEY, Karen (comp.) [INAHTA]. **Health Technology Assessment (HTA) glossary**. 1. ed. Edited by Leigh-Ann Topfer; Liza Chan; on behalf of the International Network of Agencies for Health Technology Assessment. Stockholm: INAHTA Secretariat, 2006.

IATS. **Dicionário de Avaliação de Tecnologias em Saúde**. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Avaliação de Tecnologia em Saúde - 2. Ed. Porto Alegre: UFRGS/IATS, 2021.

PORTA, Miquel; LAST, John M. (Ed.). **A dictionary of public health**. Oxford University Press, 2018.

PORTA, Miquel S. et al. (Ed.). **A dictionary of epidemiology**. Oxford University press, 6 ed. 2016.