



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Faculdade de Ciências Médicas

Maíra Libertad Soligo Takemoto

**Guia metodológico para estimativas de custos para avaliações econômicas
em saúde: doença pneumocócica e rotavirose em países da América Latina
e Caribe**

Rio de Janeiro

2014

Maíra Libertad Soligo Takemoto

**Guia metodológico para estimativas de custos para avaliações econômicas em saúde:
doença pneumocócica e rotavirose em países da América Latina e Caribe**

Tese apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor, ao
Programa de Pós-graduação em Ciências
Médicas, da Universidade do Estado do Rio
de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo

Rio de Janeiro

2014

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

T646 Takemoto, Maíra Libertad Soligo

Guia metodológico para estimativas de custos para avaliações econômicas em saúde: doença pneumocócica e rotavirose em países da América Latina e Caribe / Maíra Libertad Soligo Tokemoto. - 2014
82 f.

Orientador: Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro,
Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Saúde – Planejamento – Teses. 2. Economia da Saúde – Teses. 3. Política da Saúde – Teses. 4. Rotavírus – Teses. 5. Infecções pneumocócicas. 6. Custos de cuidados de saúde. 7. Recursos em saúde. 8. Políticas públicas de Saúde. I. Araújo, Denizar Vianna. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Bibliotecária: Thais Ferreira Vieira – CRB7/5302

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Maíra Libertad Soligo Takemoto

**Guia metodológico para estimativas de custos para avaliações econômicas em saúde:
doença pneumocócica e rotavirose em países da América Latina e Caribe**

Tese apresentada, como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor, ao
Programa de Pós-graduação em Ciências
Médicas, da Universidade do Estado do Rio
de Janeiro.

Aprovada em 27 de Maio de 2018.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo (Orientador)
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof. Dr. Daniel Kasal
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof^a. Dr^a. Luciana Tricai Cavalini
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof^a. Dr^a. Suzana Alves da Silva
Instituto Nacional de Cardiologia

Prof^a. Dr^a. Renata Leborato Guerra
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2014

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Organização Panamericana de Saúde pelo suporte financeiro e institucional para a realização dos estudos que deram origem a esta tese, bem como a toda a equipe do Projeto ProVac (Tools for Evidence-Based Decisions on New Vaccines), particularmente o grupo da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, nas pessoas do Prof. Dr. Denizar Vianna Araújo e da Dra. Luciana Bahia. A ambos, meu agradecimento especial pela parceria profissional sempre profícua e pela revisão cuidadosa, em todas as etapas do projeto.

RESUMO

TAKEMOTO, Maíra Libertad Soligo. *Guia metodológico para estimativas de custos para avaliações econômicas em saúde: doença pneumocócica e rotavirose em países da América Latina e Caribe*. 2014. 82 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

Este trabalho desenvolveu-se em duas etapas, sendo a primeira delas uma revisão teórica sobre as diferentes propostas metodológicas para condução e análise de estudos de custo da doença. A partir dos dados obtidos nesta etapa, foram propostos seis passos para organizar e orientar a condução de estimativas de custo da doença no âmbito de avaliações econômicas em saúde. Na segunda etapa, foi conduzida uma revisão sistemática e análise crítica de estudos de custo da doença para duas condições particulares, em países da América Latina e Caribe – doença pneumocócica e rotavirose, selecionadas por sua relevância para a saúde pública e para formuladores de políticas em saúde, particularmente no que tange ao financiamento de programas de vacinação. Esta segunda etapa teve como objetivo aplicar e testar os seis passos anteriormente propostos, bem como descrever os métodos e fontes de dados usualmente empregados por pesquisadores latino-americanos. A partir dos achados das revisões, pode-se concluir que os métodos e as fontes para coleta de dados de consumo de recursos e seus custos variou extensivamente entre estudos, resultando em significativa variabilidade nas estimativas de custos finais obtidas. A diversidade de desenhos de estudo, fontes de dados e resultados pode ser explicada parcialmente tanto pela falta de padronização de métodos como também pela ausência de dados específicos sobre custo na região, que acaba resultando na necessidade de combinar múltiplas fontes e técnicas para obter a melhor estimativa possível. Os estudos analisados não puderam ser considerados comparáveis uma vez que diferenças significativas foram identificadas em termos de métodos, fontes de dados, perspectivas econômicas etc. Deste modo, os achados deste trabalho reforçam a necessidade de transparência na condução de estudos de custo da doença e de iniciativas locais e regionais para coletar de forma constante e consistente informações de custo que possam informar o processo decisório sobre alocação de recursos em saúde.

Palavras-chave: Custos de Cuidados de Saúde. Revisão Sistemática. Infecções por Rotavirus. Infecções Pneumocócicas.

ABSTRACT

TAKEMOTO, Maíra Libertad Soligo. *Methodological guidance for cost estimation within health economic evaluations: pneumococcal diseases and rotavirus infection in Latin America and Caribbean countries*. 2014. 82 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2014.

The present study was conducted in two stages, being the first a theoretical review over different methodological approaches for conducting and analyzing cost-of-illness studies. From the data obtained in this stage, six steps were proposed in order to organize and guide cost of illness estimation within health economics evaluations. The second stage was comprised by a systematic review and critical appraisal of cost of illness studies for two particular diseases in Latin America and Caribbean region – pneumococcal and rotavirus infections, selected due to their relevance for the public health and for policy-makers, markedly with respect to financing vaccination programs. This second stage aimed to apply and test the six proposed steps, as well as to describe the methods and data sources usually employed by latin american researchers. Based on the systematic review findings, it is possible to conclude that both methods and data sources for resource utilization and unit costs extensively varied among studies, leading to a significant variability in final costs estimations obtained. The diversity of study designs, data sources and results can be partially explained by the absence of methodological standardization but also by the lack of data about resource utilization and costs within the region, which frequently results in the need of combining data and techniques to reach the best possible estimation. The analysed studies can not be deemed comparable due to the significant differences identified in methods, data sources, economic perspective, etc. Thus, the findings of this study reinforce the need for transparency in the conduction of cost of illness studies and for local and regional initiatives to collect cost data in a constant and consistency way to inform the decision-making about resource allocation in health.

Keywords: Health Care Costs. Systematic Review. Rotavirus Infections. Pneumococcal Infections.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Relação entre perspectiva do estudo e custos incluídos na análise	23
Tabela 2 –	Classificação dos custos segundo estrutura pré-definida	27
Tabela 3 –	Organização dos recursos e custos segundo estrutura de custos proposta	41
Tabela 4 –	Cálculo do custo total por cenário	43

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	13
1	OBJETIVOS	44
1.1	Geral	44
1.2	Específicos	44
2	RESULTADOS	45
2.1	Artigo 1 - Systematic review of studies on rotavirus disease cost-of-illness and productivity loss in Latin America and the Caribbean (Artigo publicado)	46
2.2	Artigo 2 - Systematic review of pneumococcal disease costs and productivity loss studies in Latin America and the Caribbean (Artigo publicado)	60
3	DISCUSSÃO	74
	CONCLUSÕES	78
	REFERÊNCIAS	79

INTRODUÇÃO

Um estudo de custo da doença (cost of illness study, COI na sigla em inglês) tem como objetivo identificar e mensurar os custos totais atribuíveis a uma doença em particular. Desde sua concepção, análises do tipo custo da doença têm ganhado particular visibilidade no campo da Economia da Saúde e numerosos estudos têm sido publicados em todo o mundo (1), os quais analisam a carga econômica de uma doença em um contexto específico (país, sistema de saúde etc.), empregando diversificados métodos.

São mais usuais no campo da saúde as medidas de carga da doença relacionadas a desfechos clínicos, de uso corrente entre profissionais e pesquisadores da área, tais como mortalidade, morbidade, expectativa de vida, qualidade de vida, entre outros. Os resultados de estudos de custo da doença são uma medida particular de carga da doença, relacionada aos impactos econômicos associados a ela e que podem influenciar diretamente nas tomadas de decisões sobre alocação de recursos no interior do sistema de saúde ou mesmo da sociedade.(2,3)

As principais razões para conduzir um estudo de custo da doença são: a) descrever a carga econômica de uma condição específica do ponto de vista do sistema de saúde ou da sociedade; b) fornecer dados de entrada para avaliações econômicas (tais como análises de custo-efetividade ou impacto orçamentário); e c) oportunidade para destacar para o grande público e os formuladores de políticas a importância relativa de determinadas condições ou problemas de saúde (em geral, por comparação a outros).

Dada a importância vital das análises de custo da doença para os formuladores de políticas e tomadores de decisão em saúde e o crescimento considerável da pesquisa neste campo, é urgente reconhecer a ausência de métodos globalmente aceitos para a condução desses estudos, muitas vezes limitando a comparabilidade e reforçando a variabilidade significativa entre os achados. Na ausência de padrões bem aceitos para guiar pesquisadores na execução dessas análises e/ou de transparência na apresentação dos métodos e fontes utilizadas, tanto os tomadores de decisão quanto o público em geral podem se mostrar céticos sobre a aplicabilidade dos resultados.(4,5)

Deste modo, este trabalho teve como objetivo sistematizar as diferentes propostas para condução e análise de estudos de custo da doença, com vistas a fornecer um panorama geral sobre o estado da arte dos estudos deste tipo. A partir desta sistematização, as diretrizes

metodológicas discutidas na fase de pesquisa teórica foram aplicadas na revisão e análise crítica de estudos de custo da doença para duas condições particulares – doença pneumocócica e rotavirose – conduzidos em países da América Latina.

Métodos para condução de estudos de custo da doença

A etapa de custeio é um componente essencial de todas as formas de avaliação econômica. As questões centrais que todos aqueles envolvidos na condução de avaliações econômicas devem resolver podem ser resumidas em quatro questões principais:

- a) Quais custos devem ser incluídos na análise?
- b) Como os dados de custos serão coletados e como os custos serão medidos?
- c) Como os custos serão valorados?
- d) Como os custos serão descontados a valor presente?

Estudos de custo da doença podem buscar estimar custos totais ou incrementais. A abordagem do custo total inclui a soma de todas as despesas observadas para pacientes de uma condição em saúde específica, independente de estas despesas serem exclusivamente relacionadas à condição de interesse. Para doenças infecciosas agudas que acometem crianças saudáveis, por exemplo, a abordagem dos custos totais parece apropriada com risco mínimo de viés. Por outro lado, a abordagem dos custos incrementais requereria um desenho de estudo com controles pareados ou o emprego de métodos de regressão para comparar grupos de pacientes com e sem a doença, o que deve ser considerado primordial para doenças em que os custos não relacionados diretamente à doença são significantes (por exemplo, comorbidades em pacientes com Alzheimer).

Não existem métodos ideais, mas cada uma das metodologias disponíveis apresenta vantagens e desvantagens que devem ser mapeadas e ponderadas *a priori*. O método mais apropriado para uma análise em particular deve ser contextualizado e depende da perspectiva e dos objetivos do estudo a ser conduzido. Os métodos mais comumente utilizados para estimativa de custos em avaliações econômicas em saúde são:

- a) Análise direta de dados primários ou secundários de custo
- b) Modelagem de custo (baseada em simulação)
- c) Estimativas de custo baseadas em dados publicados da literatura

Nenhuma estimativa de custos é perfeita, portanto o objetivo é desenvolver uma estimativa que seja o mais acurada e representativa possível. Como, de modo geral, não existe uma fonte única de dados da qual todos os recursos utilizados e custos unitários podem ser coletados, muitas vezes é necessário reunir informações relacionadas a custos de uma variedade de fontes. Determinar qual fonte de dados será utilizada é sempre um processo de ponderar a relevância, qualidade e disponibilidade dos dados.

Há três passos básicos necessários a qualquer estimativa de custos: identificação, quantificação e valoração. O primeiro passo (identificação) diz respeito a construir um perfil de utilização de recursos através da determinação de quais serviços, ações e tecnologias em saúde são relevantes para a condição de interesse – o que um paciente médio da doença usualmente consome em termos de recursos em saúde? O passo seguinte (quantificação) é alcançado identificando a frequência de uso e a proporção de usuário de cada recurso identificado na fase anterior (também denominadas de “utilização de recursos em saúde”). O último passo (valoração) consiste na identificação de custos unitários a serem atribuídos a cada recurso identificado e quantificado e aplicação desses custos unitários à utilização de recursos definida nos passos anteriores.(1,3,6)

Tipos de custo

Os custos totais associados a uma condição de saúde incorporam diversos componentes, didaticamente classificados em categorias, para facilitar sua organização, coleta, compilação e apresentação. A classificação mais corrente na área de Economia da Saúde segmenta os componentes do custo total em três categorias: custos diretos, custos indiretos e custos intangíveis. Diversas combinações destes tipos de custo podem ser empregadas em estudos de custo da doença, dependendo, principalmente, da perspectiva adotada no estudo.(1,2)

A inclusão, sempre que possível, de todos os componentes do cuidado afetados pela doença ao longo de toda a evolução da mesma teoricamente aumenta a acurácia da estimativa

de custos, fornecendo informações mais abrangentes sobre a carga econômica para os tomadores de decisão. Análises limitadas a apenas alguns poucos componentes do cuidado ou em um período de tempo muito limitado podem subestimar o custo total das condições sob investigação e/ou limitar a generabilidade do achados.

Custos diretos

Os custos diretos são mensurados a partir da análise de cada um dos processos envolvidos no cuidado à saúde e contemplam os custos diretamente relacionados à prevenção, promoção e recuperação da saúde, como as despesas com assistência médica, aquisição de medicamentos, hospitalizações, exames diagnósticos etc.(3) No entanto, outros fatores que não são facilmente reconhecidos como consequência direta do estado de saúde dos indivíduos também têm impacto econômico significativo.(7–10) Estes podem ser divididos em custos diretos médicos (relacionados ao diagnóstico, prevenção, tratamento, seguimento etc.) e custos diretos não-médicos (relacionados à doença ou suas consequências, mas não relacionados ao manejo da doença através de serviços e ações em saúde, como por exemplo adaptações na residência, transporte para frequentar o serviço de saúde, contratação de cuidadores leigos etc.).

Os mais comuns componentes diretos do cuidado são os recursos ambulatoriais – incluindo consultas, testes ou procedimentos ambulatoriais –, visitas à emergência, hospitalizações, cuidado de reabilitação e assistência domiciliar. Os custos médicos diretos são em geral calculados para o ciclo de vida de cada doença (por exemplo, do diagnóstico à cura, sequela ou óbito) e inclui aqueles diretamente atribuíveis à utilização de serviços de saúde.

Custos desembolsados pelos pacientes, família ou domicílio

Os custos diretos, tanto médicos quanto não-médicos, podem ser ainda classificados de acordo com quem se responsabiliza diretamente pelo financiamento dessas despesas. Nesse sentido, a definição de custos do paciente (também denominados custos da família ou do domicílio) pode ser utilizada para distinguir componentes do custo direto médico ou não-médico que não são arcados pelo sistema de saúde mas pelo próprio paciente ou sua rede social. Estes incluem as despesas denominadas em inglês de “out-of-pocket” e que contribuem diretamente para o processo de tratamento. Esta diferenciação é útil para excluir tais custos em estudos realizados sob a perspectiva exclusiva do sistema de saúde, mas também para demarcar a importância quantitativa e qualitativa da participação do orçamento familiar no financiamento do tratamento de saúde dos pacientes – o que pode ser considerado um proxy da insuficiência do sistema de saúde para fornecer os recursos necessários para diagnosticar, prevenir e tratar a saúde das populações, problema corrente em muitos países da América Latina, por exemplo.(11,12)

Custos Administrativos ou Overhead

A denominação “custos administrativos” é geralmente utilizada para agrupar despesas que são necessárias para o funcionamento contínuo dos serviços de saúde, mas que não podem ser imediatamente associados aos produtos ou serviços oferecidos ou mesmo imputados a pacientes individuais (edificações, equipamentos, lavanderia, energia elétrica, administração etc.). Estes custos fazem parte da cadeia de despesas que viabilizam os custos diretos médicos financiados pelos serviços de saúde, mas em geral não são incluídos na maior parte dos estudos de custo da doença, dada a dificuldade de mensurá-los e a grande variabilidade entre serviços de saúde com características particulares.

Alguns autores sugerem que estes custos fixos, que são consumidos em um nível constante, independente de estarem a serviço de um paciente ou doença em particular e que seriam dispendidos ainda que para outros pacientes ou condições, deveriam ser excluídos dos estudos de custo. No que diz respeito a doenças agudas, de curta duração, como é o caso da doença pneumocócica e rotavírose e a maioria dos seus desdobramentos, a exclusão destes

custos tende a não impactar significativamente em análises econômicas de curto prazo. A viabilidade e adequação da inclusão de despesas administrativas na análise econômica devem ser analisadas de forma contextualizada, considerando o impacto da doença e dos recursos para seu manejo neste tipo de custo fixo(3,13).

Custos indiretos

Quando pessoas em idade produtiva não estão aptas a trabalhar ainda que temporariamente ou perdem definitivamente a capacidade para o trabalho em consequência de problemas sérios de saúde, deixam de contribuir com a economia e com impostos sobre os rendimentos, por exemplo. São chamados custos indiretos ou custos sociais de uma doença os valores econômicos perdidos em razão da redução da capacidade para o trabalho. Os termos “custo de produção”, “custo de produtividade”, “perda de produção” e “perda de produtividade” são utilizados para definir a estimativa monetária dessa redução na produtividade.(14) Os métodos específicos para mensurar perda de produtividade e convertê-la em custos indiretos serão discutidos a seguir, no item 1.2. Métodos para avaliar e valorar perda de produtividade.

Custos intangíveis

Custos intangíveis compreendem aqueles relacionados ao sofrimento, à dor ou exclusão social causados pela doença ou desabilidades associadas. Existem algumas ferramentas de pesquisa que são utilizadas com o intuito de mensurar este impacto, no entanto a natureza qualitativa e a alta complexidade requerida para analisá-las e quantificá-las reduz a aplicabilidade e a acurácia dos resultados.(2,15)

Métodos para avaliar e valorar perda de produtividade

As perdas de produtividade relacionadas à saúde resultam de três fontes principais: pessoas em idade produtiva que não trabalham em consequência de saúde debilitada, trabalhadores que perdem tempo de trabalho em decorrência de problemas de saúde e trabalhadores que perdem produtividade no trabalho como resultado de seus problemas de saúde ou de seus familiares. (9,10,16) Perda de produtividade pode ser medida em termos de absenteísmo – ausências no trabalho em decorrência da doença ou do tratamento, além de mortalidade e incapacidade permanente, que podem ser classificadas como absenteísmo de longo prazo –, ou presenteísmo – quando o indivíduo está trabalhando, no entanto, produz menos em razão da doença ou da necessidade de prestar cuidados a um familiar doente. (9,10,17–19) Quando a doença afeta indivíduos fora da idade produtiva, e a análise se dá na perspectiva da sociedade, a perda de produtividade pode ser considerada aquela relativa ao acompanhante ou familiares, quando aplicável.

Custos indiretos, do ponto de vista da perda de produtividade e ganhos futuros, são ainda pouco estudados se comparados aos custos diretos. Uma hipótese é a natureza qualitativa da mensuração dos custos indiretos, o que aumenta sua complexidade, e outra possibilidade é o baixo interesse que ainda se verifica na participação desses custos na estimativa global dos custos no campo da saúde.

Quando, em uma avaliação econômica, a perspectiva analisada é a da sociedade, são considerados os gastos no cuidado à saúde (custos diretos) e também o que se perde quando uma doença faz com que o indivíduo se ausente do trabalho ou tenha sua performance prejudicada pela doença dele ou de terceiro (custos indiretos). A perda de produtividade importa tanto do ponto de vista do indivíduo quanto da sociedade e dos custos que a ausência ou baixa performance individual acarretam para o coletivo. (3,14) Mais recentemente têm sido publicadas análises econômicas sob a perspectiva do empregador, que consideram a redução da produtividade como uma perda econômica também para as empresas, cuja produtividade está diretamente relacionada à produtividade individual de cada um de seus trabalhadores. (7,8,19)

Estudos revelam que o custo da perda de produtividade pode ser muitas vezes superior aos custos diretos, tendo grandes proporções nos custos finais das doenças (9,10,18) assim como em sua carga global. (16,20) Medir perda de produtividade requer considerar individualmente o comprometimento percebido, a produtividade comparativa com períodos

de tempo anteriores, além do desempenho, eficiência e tempo improdutivo durante o período de trabalho. As medidas de presenteísmo e absenteísmo, na perspectivada sociedade, objetivam estimar o custo social da doença, transformando os dados dos pacientes com a doença estudada em valores que representem quanto se perde em decorrência dos cuidados em saúde ou das manifestações da doença.(9)

Para estimar os custos de perda de produtividade, dois métodos principais são utilizados: “*Human Capital Approach*” (abordagem do capital humano ou HCA) e “*Friction Cost Method*” (método de custo de fricção ou FCM).

A forma mais simples e usual de se valorar perda de produtividade está inserida no âmbito dos “*Salary Conversion Methods*” – tentativa de estimar a perda de produtividade baseada na auto-avaliação de perda de tempo de trabalho remunerado ou diminuição da produtividade –, é conhecida como HCA e consiste em expressar a perda multiplicando unidades de tempo de trabalho perdido (dias ou horas, por exemplo) pelo seu custo. Inicialmente desenvolvido para medir absenteísmo, o HCA tem sido utilizado também para valorar presenteísmo. Ainda que não seja o mais realista para quantificar perda de produtividade, HCA é o mais utilizado, por ser considerado um método relativamente simples de aplicar, que se sustenta na teoria econômica neoclássica e que tem interpretação intuitiva no campo da saúde. O HCA geralmente é o método utilizado em estudos sobre os efeitos da perda de produtividade relacionada à saúde. A base de cálculo para conversão pode ser o salário declarado pelo entrevistado, médias nacionais ou médias por categoria profissional etc. As desvantagens discutidas na literatura sobre o tema versam sobre a possibilidade de que os custos sejam superestimados porque mecanismos de compensação não são considerados, pelo modo como morte e invalidez são contemplados na análise e por não incluir, em geral, os custos indiretos com pessoas fora do mercado de trabalho. (9,14)

O FCM também realiza valoração monetária da produtividade perdida e corresponde ao valor de perda de produtividade de indivíduos com problemas de saúde durante o período de fricção – tempo necessário para contratar e treinar um trabalhador substituto, considerando que todos podem ser substituídos. Esse método considera também mecanismos de compensação que são incluídos na valoração da perda de produtividade, ou seja, considera a possibilidade de que os trabalhadores desenvolvam mecanismos de ajustes para as limitações impostas pela doença. É considerado por alguns autores como o método mais realista para quantificar as perdas de produtividade.(14)

Uma revisão das diretrizes nacionais para avaliação econômica em 30 países mostrou que 22 países indicam a adoção da perspectiva da sociedade e, destes, 11 indicam mensuração e valoração por meio do HCA, sendo que três deles consideram também o FCM.(14)

Ferramentas para identificar adequadamente o valor da perda de produtividade, especialmente em curto prazo, são ainda um tema pouco pesquisado. Possivelmente por essa razão e devido a compreensões diversificadas sobre como identificar, medir e valorar a perda de produtividade, as diretrizes metodológicas para avaliação econômica ao redor do mundo diferem nas suas recomendações para avaliar perda de produtividade. A perspectiva a ser adotada é uma das possíveis diferenças entre as diretrizes de cada país, sendo que há uma forte preferência teórica pela perspectiva da sociedade nas avaliações econômicas, relacionada com os fundamentos da teoria econômica do bem estar social, justificando a importância da mensuração de perda de produtividade no interior de avaliações econômicas em saúde.

Para superar as limitações e lacunas no que diz respeito ao referencial teórico-metodológico relativo à mensuração de perdas de produtividade e custos indiretos no âmbito de avaliações econômicas em saúde, metodologias para quantificar o efeito de condições de saúde na produtividade e estimar seu impacto com adequada precisão e viabilidade prática são necessárias, assim como diretrizes para aplicá-las em avaliações econômicas para pesquisadores e formuladores de políticas públicas.

Passos para a construção de estimativas de custo da doença

O guia passo-a-passo derivado desta revisão teórica é organizado em 6 passos analíticos que seriam necessários para estimar os custos globais relacionados a doenças em geral e, mais particularmente, às infecções por pneumococo e rotavírus na região da América Latina e do Caribe, a saber:

- a) Definir a perspectiva e o escopo do estudo
- b) Desenvolver uma estrutura de custos baseada em “cenários”:
 - Custos médicos diretos no cenário ambulatorial
 - Custos médicos diretos no cenário hospitalar
 - Cenário do domicílio – custos médicos diretos “out-of-pocket”
 - Cenário do domicílio – custos não-médicos diretos “out-of-pocket”

- Cenário do domicílio – perda de produtividade/custos indiretos
- c) Avaliar e selecionar fontes de dados de utilização de recurso
- d) Avaliar e selecionar fontes de dados de custos unitários
- e) Valorar recursos e definir faixas de variação para análise de sensibilidade
- f) Calcular custos baseados em “episódios” ou “eventos”

Estes passos serão apresentados em detalhes nas seções seguintes.

Definir a perspectiva e o escopo do estudo

Identificação, quantificação e valoração de custos de uma intervenção são estritamente relacionadas à perspectiva adotada, isto é, o ponto de vista econômico assumido para o estudo. A perspectiva pode ser o sistema de saúde, uma dada instituição prestadora de cuidados, o paciente ou família ou ainda a sociedade como um todo (chamada de perspectiva societal ou da sociedade). A escolha da perspectiva do estudo para uma análise de custo da doença deve ser determinada pela questão que o estudo pretende responder e deve ser explicitada nos passos iniciais do seu desenho e planejamento. É importante reconhecer que a seleção de quais custos serão incluídos na estimativa depende diretamente da perspectiva da análise. (Tabela 1).

Tabela 1 - Relação entre perspectiva do estudo e custos incluídos na análise

Perspectiva	Custos médicos diretos	Custos não-médicos diretos	Custos indiretos
Sociedade	X	X	X (perda de produtividade global, traduzida em redução da contribuição dos indivíduos para a economia em geral)
Sistema de saúde ou prestadores	X	-	-
Paciente ou família	X (despesas do tipo out-of-pocket apenas)	X (despesas do tipo out-of-pocket apenas)	X (perda de produtividade traduzida em redução da renda para o domicílio)

Fonte: A autora, 2014

A perspectiva do sistema de saúde considera custos médicos diretos financiados pelo governo (sistema público de saúde) ou por empresas privadas prestadoras de serviços em saúde ou planos de saúde (sistema privado ou suplementar de saúde). Exemplificando, em termos de custos, se a perspectiva adotada é a do Ministério da Saúde como fonte pagadora, isso significa que o estudo irá focar no orçamento do Ministério da Saúde para o financiamento de recursos para a condição de interesse e aquilo que reembolsa ou financia.

A perspectiva da sociedade considera tanto despesas com serviços e recursos em saúde (custos diretos) quanto perdas econômicas resultantes de absenteísmo e presenteísmo (custos indiretos), sendo que as perdas de produtividade podem ser consideradas também sob a perspectiva do paciente.(3,14) Mais recentemente, algumas análises econômicas em saúde têm sido publicadas sob a perspectiva do empregado, que considera que reduções na produtividade de trabalhadores em decorrência de uma condição de saúde impactam negativamente na produtividade geral das empresas.(7,8,19) A perspectiva da sociedade é a mais abrangente, no entanto, ela requer maior volume de dados e maior complexidade das análises, dificultando seu uso em muitos contextos.

Uma revisão de diretrizes para condução de estudos farmacoeconômicos em diversos países identificou que 22 dos 30 países analisados recomendam a adoção da perspectiva da sociedade. Apesar das diferenças nas recomendações específicas de cada diretriz sobre a

perspectiva de preferência e os métodos de valoração dos recursos, há uma forte preferência teórica para a adoção da perspectiva da sociedade no campo da Economia da Saúde.(14)

O escopo do estudo deve ser claramente definido, como por exemplo quais doenças serão estudadas, em que horizonte temporal, qual a população alvo, faixa etária, serviços de saúde, cenário de interesse (ambulatorial, hospitalar, ambos etc.) etc. É razoável assumir que um único estudo de custo da doença não será capaz de avaliar todos os custos relacionados a uma condição em particular (carga da doença de longo prazo ou custos indiretos de trabalho informal, por exemplo). Para planejar efetivamente a coleta de dados, definir a perspectiva e o escopo do estudo deve ser uma etapa conduzida nos estágios iniciais de qualquer projeto.

- Procedimentos

- a) Recomenda-se inicialmente que a perspectiva adotada seja a da sociedade sempre que possível, uma vez que custos indiretos e despesas desembolsadas pelos pacientes e suas famílias são frequentemente considerados significativos para a maioria das doenças e condições, particularmente em sistemas de saúde em que não há uma cobertura adequada de serviços e ações em saúde. Se apenas dados de custo médico direto estiverem disponíveis, é aceitável restringir a perspectiva do estudo, mas esse procedimento deve ser preferencialmente declarado como uma limitação do estudo.
- b) A escolha do horizonte de tempo da análise depende primordialmente da história natural da doença de interesse. Por exemplo, é justificável a adoção de um horizonte temporal mais restrito para infecções agudas por rotavírus do que para complicações secundárias à doença pneumocócica, como meningite ou sepse.
- c) A população alvo deve ser ponderada de acordo com existência, por exemplo, de diferentes grupos de risco ou gravidades entre a população de pacientes ou de expectativa de comportamentos de custo diferentes entre subgrupos de faixas etárias ou gênero diferentes.
- d) A escolha de serviços de saúde para os quais haverá coleta e análise de dados deve ser dar, sempre que possível, garantindo representatividade geográfica e de complexidade dos serviços, quando estas questões forem aplicáveis.

- e) Para custos indiretos, o escopo e o nível de detalhe da coleta de dados serão primariamente definidas pela opção entre os métodos utilizados para monetizar a perda de produtividade: abordagem do capital humano ou método de fricção de custos. O método mais comum e simples utilizado para coleta dados de custos indiretos é a abordagem do capital humano e, por esta razão, ela foi selecionada como método de referência para este guia.

Desenvolver uma estrutura de custos baseada em “cenários”

O desenvolvimento de uma estrutura de custos baseada em cenários e na segmentação de tipos de custos é possível através da construção de estados de saúde relevantes para a doença que permitem a opção entre incluir ou não cenários e custos específicos, por exemplo: se a perspectiva adotada é a do hospital como prestador de serviços, apenas os custos diretos médicos relacionados ao cenário hospitalar serão incorporados na análise, enquanto que, na perspectiva da sociedade, todos os possíveis cenários e custos podem e devem ser incluídos (recursos consumidos ambulatorialmente, durante admissões hospitalares, sequelas de longo prazo, custos out-of-pocket financiados pelo domicílio, perda de produtividade etc.).

Considerando a adoção de uma perspectiva da sociedade (mais abrangente e, portanto, mais complexa), é recomendável que uma estrutura de custos separada por cenários (ambulatorial, hospitalar, domicílio, curto versus longo prazo etc.) seja empregada para organizar e guiar a coleta de dados de custo, garantindo adesão à perspectiva selecionada e o nível de detalhe desejado, sem que haja dupla contagem de custos ou atribuição incorreta de custos em cenários específicos. Esta questão é particularmente importante se houver a previsão de subanálises a partir da análise final de custos da doença – por exemplo, avaliar separadamente o impacto das despesas familiares no custo total. Para que isso seja possível, é importante que a segmentação por cenário seja adotada de forma correta desde a concepção e que, a cada custo coletado, seja atribuída uma classificação específica, desenvolvida e explicitada no plano do estudo. Assim, cada categoria de custo (médicos diretos, não médicos diretos, indiretos) e cada cenário (hospitalar, ambulatorial, domicílio e outros relevantes para a análise em questão) devem ser coletados desagregados dos demais para permitir uma estrutura de custos abrangente e eficiente.

Considerando os tipos de custo e os cenários correntemente empregados nas análises econômicas em saúde, podem ser identificados pelo menos 5 cenários possíveis, conforme abaixo, sendo que outros podem ser construídos de acordo com a condição de interesse e a abrangência da análise:

- a) Custos médicos diretos no cenário ambulatorial
- b) Custos médicos diretos no cenário hospitalar
- c) Cenário do domicílio – custos médicos diretos “out-of-pocket”
- d) Cenário do domicílio – custos não-médicos diretos “out-of-pocket”
- e) Cenário do domicílio – perda de produtividade/custos indiretos

- Procedimentos

- a) É fundamental considerar a estrutura definida em todas as fases de coleta e análise dos dados, considerando os 5 cenários acima descritos ou outros relevantes para a análise específica a ser conduzida.
- b) Cada componente de custo deve ser analisado criticamente e classificado de acordo com as seguintes perguntas norteadoras:
 - Trata-se de um custo direto? Médico ou não médico? Trata-se de um custo indireto?
 - Trata-se de um custo relacionado a um evento ambulatorial ou hospitalar?
 - Qual é a fonte do financiamento deste custo? Sistema de saúde? Domicílio? Outro?
- a) Estas questões permitem a classificação de cada componente de custo em um dos cinco cenários propostos e estão simultaneamente relacionadas ao tipo de custo (direto, médico ou não médico, e indireto), a perspectiva do estudo e o cenário da prestação de serviços (ambulatorial, hospitalar ou ainda do domicílio).
- b) A Tabela 2 pode ser utilizada para classificar cada componente de custo em uma estrutura sistematizada e rastrear se todos os cenários específicos foram cobertos pelo processo de coleta de dados:

Tabela 2 - Classificação dos custos segundo estrutura pré-definida

Perspectiva		Tipo de custo	Cenário	Componentes de custo
Sociedade	Sistema de saúde (como fonte primária de financiamento dos recursos consumidos)	Médicos Diretos	Hospitalar	Taxas, diárias e honorários hospitalares; tratamentos, testes e procedimentos hospitalares; outros recursos em saúde consumidos durante hospitalizações
			Ambulatorial	Visitas à emergência; consultas ambulatoriais; testes e procedimentos ambulatoriais; medicamentos financiados e distribuídos pelo sistema de saúde; outros recursos em saúde consumidos durante o seguimento ambulatorial
	Família, paciente ou domicílio (como fonte primária de financiamento dos recursos consumidos)	Médicos Diretos	Despesas out-of-pocket relacionadas à hospitalização	Qualquer recurso em saúde financiado pela família e consumido durante hospitalizações
			Despesas out-of-pocket relacionadas ao cuidado ambulatorial	Medicamentos adquiridos pela família; Qualquer recurso em saúde financiado pela família e consumido durante o seguimento ambulatorial
		Não Médicos Diretos	Despesas out-of-pocket relacionadas à hospitalização Despesas out-of-pocket relacionadas ao cuidado ambulatorial	Transporte; alimentação; qualquer recurso não-médico financiado pela família e consumido durante hospitalizações Transporte; alimentação; cuidadores leigos; adaptações domésticas em razão de incapacidades; qualquer recurso não-médico financiado pela família e consumido durante o seguimento ambulatorial
		Indiretos	Perda de produtividade relacionada a eventos hospitalares Perda de produtividade relacionada a eventos hospitalares	

Fonte: A autora, 2014

Avaliar e selecionar fontes de dados de utilização de recurso

Para escolher a melhor fonte de dados para estimativas de utilização de recursos, os pesquisadores devem considerar a disponibilidade de tempo, recursos financeiros e condições operacionais para optar entre fontes de dados primárias (condução de estudos para produzir dados novos) ou secundárias (informações já coletadas e compiladas por estudos e iniciativas prévios). Se for viável, a coleta de dados primários deve ser considerada a melhor opção, que fornece dados mais ricos e mais adaptados aos interesses particulares da análise econômica a ser desenvolvida. Estudos observacionais para coletar dados primários proporcionam a melhor

evidência local para estimativas de utilização de recursos. No entanto, em muitos casos, conduzir um estudo local novo não é viável, então a busca por fontes secundárias torna-se a alternativa mais rápida e metodologicamente adequada, se tomados os cuidados necessários.

As seções a seguir descrevem as particularidades de cada uma destas alternativas, em uma ordem decrescente de complexidade.

- Fontes de dados primários

Estudo prospectivo

Um estudo prospectivo desenhado especificamente para capturar dados de utilização de recursos são realizados, de modo geral, identificando casos da condição de interesse que atendam ao escopo definido para o estudo em serviços de saúde de referência. Os pacientes incluídos no estudo são seguidos prospectivamente para coleta das variáveis de utilização de recursos pré-definidas (obedecendo aos passos de identificação e quantificação previamente descritos), no horizonte de tempo de interesse. Em caso de estudos de doenças infecciosas agudas, isto pode significar o seguimento desde o diagnóstico até a resolução do quadro. Para doenças crônicas, esta definição ficará vinculada à compreensão da história natural da doença, mas também das contingências operacionais (financiamento, pessoal etc.). Esta abordagem é considerada a mais acurada para estimativas de custo da doença, no entanto a validade externa pode ser questionada se o estudo for conduzido em um cenário muito local (por exemplo, apenas um serviço de saúde).

Estudo retrospectivo

Uma revisão retrospectiva de prontuários médicos ou registros clínicos também pode ser utilizada para obter dados de utilização de recursos, mas é importante considerar que o risco de trabalhar com grande volume de dados ausentes é significativo, quando comparado a

um estudo prospectivo desenhado especificamente com este fim. Para estimar a utilização de recursos associada a um episódio ou evento de uma condição de saúde particular através de um estudo retrospectivo, o pesquisador pode seguir os seguintes passos:

- a) Identificar uma coorte de pacientes que tenha recebido o diagnóstico da condição de interesse e esteja sendo acompanhada em um serviço de saúde;
- b) Determinar os recursos utilizados para o tratamento da doença através de revisão de prontuários ou outro tipo de registro clínico: quais são, qual o percentual de utilizadores, o número médio de unidades consumidas em um dado período de tempo;
- c) Organizar estes dados de acordo com o escopo (horizonte de tempo, subgrupos dentro da amostra etc.) e a estrutura de custos (cenários, tipos de recursos/custos etc.) propostos para o estudo;
- d) Posteriormente, aplicar os custos unitários definidos para o estudo às unidades consumidas de cada um deles.

Estudo transversal

Um estudo transversal envolve a coleta de dados sobre utilização de recursos em um único momento no tempo, de modo geral através de entrevistas com médicos, pacientes ou familiares. Como o tipo de variável coletada para estimativa de utilização de recursos nem sempre é de fácil recordação pelos informantes (por exemplo, quantas unidades de cada exame ou procedimento foram consumidas num determinado período de tempo), é importante salientar que este tipo de abordagem pode resultar em importante viés de memória, sendo possível tanto a subestimação quanto a superestimação do consumo de recursos em saúde. No campo da Economia da Saúde, este tipo de desenho é frequentemente utilizado para estimar perda de produtividade, através do auto-relato de absenteísmo e presenteísmo entre pacientes e familiar (Quanto tempo de trabalho remunerado você/a família perdeu em razão da doença), e desfechos reportados pelos pacientes de modo geral (qualidade de vida, adesão, satisfação com o tratamento, preferências etc.). Para estimativa de utilização de recursos e custos, desenhos transversais são utilizados particularmente quando há importantes

contingências de tempo e recursos financeiros para a coleta dos dados, uma vez que são estudos mais “eficientes” sob esses pontos de vista (apesar dos potenciais vieses e limitações metodológicas).

Estudo de intervenção

Estudos randomizados com análises econômicas concomitantes têm sido utilizados como fonte de dados para utilização de recursos e custos, mas é necessário tomar cuidados específicos com a extrapolação desses dados, uma vez que eles muitas vezes não refletem a prática clínica no mundo real, particularmente em países em desenvolvimento. A utilização de recursos no âmbito de um ensaio clínico randomizado é largamente influenciada pelo protocolo do estudo, tanto do ponto de vista do tratamento em si, mas também do seguimento, monitoramento e co-intervenções – o que tende a superestimar os custos finais da doença.

- Fontes de dados secundárias

Usualmente, não há uma fonte de dados única da qual é possível extrair todos os dados de utilização de recursos e custos relevantes para uma dada análise econômica. Basicamente, o pesquisador interessado em desenvolver uma estimativa de custos para uma doença particular deve compreender as limitações inerentes a qualquer metodologia de custeio proposta para seu estudo em particular e buscar dados que tenham a credibilidade e a representatividade desejada, diante da disponibilidade de informações e recursos (sempre tendo em mente a perspectiva, o escopo e a estrutura de custos proposta). Se a opção for pela utilização de fontes secundárias, as disponíveis no nível local e nacional devem ser mapeadas e analisadas de acordo com critérios de elegibilidade explícitos, pautados na validade interna e externa dos dados. Estes critérios e o resultado da avaliação crítica das fontes de dados deve estar declarada nos produtos finais da análise, sejam relatórios ou artigos científicos, de modo a garantir transparência para o tomador de decisão.

A seguir, algumas fontes secundárias sugeridas para a realização de estimativas de utilização de recursos quando não foi factível conduzir estudos de coleta de dados primários.

Bases de dados governamentais e hospitalares

A maioria dos sistemas de saúde terão algum tipo de informação sobre utilização de recursos e custos disponível que gestores e formuladores de políticas públicas utilizam para planejar e avaliar tanto o desempenho quanto os custos de programas e ações implementadas (por exemplo: registro de dados vitais, censo populacional, surveys populacionais ou domiciliares, registros de serviços em saúde e administrativos etc.). Em muitos cenários, sistemas de informação estão disponíveis para reunir e analisar dados sobre internações hospitalares, cobertura vacinal, casos incidentes de doenças de notificação compulsória, como é o caso do Brasil.(21,22) Estas informações podem ser combinadas para oferecer um panorama do volume de recursos consumidos para manejar episódios ou casos de doenças específicas.

Em cada cenário, é fundamental avaliar a disponibilidade, consistência e atualização desses dados, bem como compreender como eles são classificados e organizados. Algumas opções frequentes são classificação por código da Classificação Internacional das Doenças (CID), por código de procedimento (de uma lista pré-definida de procedimentos cobertos pelo sistema ou de interesse para vigilância), por paciente individual etc. Compreender a estrutura e as características da base de dados é passo fundamental para avaliar a utilidade de cada base e como os dados podem ser empregados, considerando que muitas das bases de dados administrativas não foram desenvolvidas para propósitos de pesquisa. Parâmetros como simplicidade, flexibilidade, qualidade dos dados, aceitabilidade, abrangência, estabilidade, representatividade, devem ser sempre considerados e apresentados nos produtos finais de qualquer análise. (23)

Eventualmente, as bases de dados completas não são de acesso público e podem requerer trâmites regulatórios e autorizações específicas para acesso, o que deve ser considerado no planejamento do estudo. Se houver bases publicamente disponíveis com as informações requeridas para a análise planejada, elas devem ser consideradas preferencialmente pois permitem a outros pesquisadores e tomadores de decisão replicarem as análises, se desejável, aumentando a generabilidade e a transparência do argumento sobre a carga econômica da condição de interesse.

Sistemas de vigilância

Sistemas de vigilância estão usualmente disponíveis para doenças de notificação compulsória ou de interesse particular para a Saúde Pública. Por exemplo, a maioria dos países da América Latina e Caribe possui sistemas de vigilância de diarreia. A Organização Panamericana de Saúde implementou uma rede de vigilância para diarreia severa na região com definições e critérios diagnósticos padronizados(24) e um sistema de vigilância de base hospitalar para rotavírus está disponível em 54 centros em países da região.(25) Para doença pneumocócica, a Organização Panamericana de Saúde tem promovido a vigilância das formas invasivas da doença em crianças latino-americanas. O Sistema Nacional para Vigilância de Agentes Causais de Pneumonia e Meningite (SIREVA II) é um sistema multicêntrico de vigilância baseado em informações laboratoriais a respeito do *Streptococcus pneumonia* estabelecido em 20 países da América Latina.(26)

Pesquisadores interessados em utilizar dados de sistemas de vigilância devem rastrear a existência e a disponibilidade deles, em geral, através do Ministério da Saúde ou secretarias de saúde locais, que são mais frequentemente os propositores dessas iniciativas.

Estudos publicados

Artigos publicados sobre estudos previamente conduzidos podem ser úteis para informar sobre utilização de recursos, mais do que custos propriamente ditos, uma vez que os dados de custo são frequentemente datados. Além disso, o dado de custo é de menor transferabilidade entre contextos diferentes (por exemplo, para outras regiões do mesmo país, para outro tipo de sistema de saúde).

Na análise de artigos previamente publicados e sobre a viabilidade de utilizá-los como fonte de dados, os pesquisadores precisarão considerar diversos aspectos da condução e análise realizada em cada estudo, como o período de tempo de coleta dos dados primários, o tipo de financiamento dos serviços de saúde analisados (se aplicável), o desenho do estudo, a

população incluída em termos de faixa etária, critérios diagnósticos, acesso aos serviços de saúde, prática clínica local, representatividade geográfica etc.

Como exemplo de fonte secundária de dados baseada em estudos previamente conduzidos e publicados, uma colaboração de pesquisadores da Organização Panamericana de Saúde, The Albert B. Sabin Vaccine Institute, GAVI's Pneumococcal Accelerated Development and Introduction Plan da Johns Hopkins University e Centers for Disease Control and Prevention dos Estados Unidos, revisou a carga (mortalidade, morbidade e incapacidades) e os custos da doença pneumocócica na América Latina e Caribe.(27) Na análise de custo da doença, os custos foram estimados com base em duas fontes: entrevistas com médicos em 10 países (Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, República Dominicana, Honduras, México, Panamá, Uruguai e Venezuela) e o Projeto da Organização Mundial de Saúde WHO-CHOICE (CHOosing Interventions that are Cost Effective).(28) Desse modo, estando claras a metodologia e premissas adotadas nas publicações derivadas do projeto, outros pesquisadores poderão recorrer a estas estimativas, na falta de dados primários ou secundários locais aplicáveis à avaliação pretendida.

- Outras fontes de dados

Opinião de especialista

Estimativas de utilização de recursos podem obtidas através da construção de um curso de tratamento típico através da consulta a painéis de especialista, que poderão ser representativos tanto dos protocolos considerados ideais por eles quanto da prática clínica habitual em um cenário específico. Esta abordagem se baseia no julgamento de profissionais que podem informar sobre sua opinião em relação ao tratamento e seguimento de um paciente médio, a duração e esquemas de tratamento e a probabilidade de utilização de um recurso por pacientes da doença, entre outros. É importante considerar que pode haver importante viés nessa alternativa, que se assenta unicamente na visão dos médicos consultados sobre a realidade clínica provavelmente diversa de manejo de uma condição de saúde. Para minimizar esse risco, é importante que se garanta variabilidade de especialistas para cobrir diferentes cenários clínicos – público e privado, alta, média e baixa complexidade de cuidado, serviços universitários e não-universitários, apenas para citar alguns exemplos. Esta opção deve ser considerada a mais sujeita a vieses e empregada unicamente quando nenhuma das outras

estiver disponível ou for factível. Limitações do método devem ser declaradas claramente nos produtos finais dos estudos.

Protocolos clínicos

Na ausência de dados de qualquer das outras fontes, a utilização de recursos pode ser obtida através de protocolos publicados – o que representaria o cenário ideal de utilização de recursos para o manejo de uma doença em particular. Como estes protocolos são habitualmente propostos por sociedades médicas e grupos de pesquisadores, podem frequentemente não representar a prática médica habitual. Limitações similares às aquelas discutidas para o uso de opinião de especialistas estão presentes também nessa abordagem e devem ser explicitadas pelos pesquisadores, quando seu uso for a única alternativa.

- Procedimentos

- a) É imperativa ter algum tipo de avaliação de qualidade das fontes de dados secundárias. Se mais de uma fonte existir para o mesmo componente de custo, é recomendável analisar qual delas oferecerá o dado de maior qualidade. Para avaliar criticamente as fontes disponíveis, alguns critérios usuais para avaliar sistemas de informação em saúde podem ser empregados:
 - Método de coleta de dados: Está descrito? Pode ser reproduzido? Ele pode ser descrito como adequado para os propósitos de um estudo de custo da doença?
 - Oportunidade e temporalidade: A informação é atual? As datas de coleta, revisão e publicação estão reportadas?
 - Consistência e completude: Há número relevante de dados ausentes ou nulos? Há erros de consistência identificáveis? Existem procedimentos de validação possíveis?
 - Validade: A fonte é capaz de medir a informação a que ela se propõe?

- a) Outros critérios de qualidade podem ser definidos, mas é importante verificar se a fonte de dados selecionada é a mais apropriada e confiável disponível para os propósitos e objetivos do estudo de custo a ser realizado. Quando a combinação de fontes de dados é necessária, uma avaliação de compatibilidade é fundamental: A informação obtida de diversas fontes diz respeito a populações comparáveis? A cobertura geográfica e temporal é coincidente? Existe possibilidade de dupla contagem de recursos e custos?
- b) Para informações de utilização de recursos, dados relevantes podem ser obtidos de diversas fontes, sendo as mais frequentemente utilizadas: estudos previamente publicados, surveys, prontuários médicos (eletrônicos ou em papel), bases de dados administrativas (registros de admissões hospitalares, procedimentos ambulatoriais etc.) e sistemas de informação em saúde.
- c) Em termos de custos indiretos, a informação correspondente à utilização de recursos é a perda de tempo de trabalho remunerado (se a abordagem do capital humano é empregada). Esta informação é usualmente obtida através das seguintes fontes:
 - Estudos previamente publicados que avaliaram perda de produtividade relacionada a doenças específicas;
 - Novos estudos do tipo transversal, baseados em entrevistas estruturadas com pacientes, familiares ou profissionais de saúde;
 - Premissas baseadas nos dados de utilização de recursos (por exemplo, a cada visita ambulatorial consumida, atribui-se duas horas de trabalho remunerado perdido ou, para cada dia de hospitalização, atribui-se um dia completo de trabalho perdido).
- a) Neste passo, é muito importante documentar o processo de controle de qualidade das fontes de dados utilizadas, descrever e justificar a seleção feita e discutir possíveis limitações. Se aplicável, a ausência de dados relevantes deve ser indicada e recomendações para pesquisas futuras devem ser explicitadas.

Definição de premissas aceitáveis para estimativas de perda de produtividade

Se dados primários e secundários não estiverem disponíveis ou não for factível coletá-los, a alternativa possível é empregar premissas baseadas nos dados clínicos e epidemiológicos disponíveis. Especialistas no manejo da condição de saúde e pesquisadores da área podem discutir as premissas mais aceitáveis dada a realidade local, baseando-se, por exemplo, em estudos publicados em outros contextos (países ou regiões). Este procedimento já foi adotado por diversos estudos na América Latina, mas é imperativo ter em mente que a transferência de dados de contextos diversos pode frequentemente resultar em inacurácia e incerteza.(16,29–31)

Em termos gerais, a perda de produtividade é definida como a quantidade de tempo de trabalho remunerado perdida a cada vez que um paciente tem um evento de saúde ou em decorrência da própria evolução e limitações da doença. Sendo assim, na falta de dados mais confiáveis e de maior rigor metodológico, é possível assumir premissas relacionadas aos dados disponíveis para a doença (particularmente, de utilização de recursos). Um enfoque possível é assumir que um dia de hospitalização correspondente a um dia de trabalho perdido e uma visita ambulatorial corresponde a duas horas de trabalho perdido (tanto para o paciente quanto para cuidadores envolvidos, a depender do contexto clínico da doença em análise).(32)

As seguintes questões podem guiar a seleção de premissas aceitáveis, dada a lacuna de dados reais sobre perda de produtividade e custos indiretos:

- a) Os seguintes dados estão disponíveis?
 - Utilização de recursos associada à doença: tempo e taxa de hospitalização e frequência de consultas ambulatoriais ou visitas à emergência, em particular;
 - Proporção de casos em que um acompanhante é aplicável ou está disponível (especial importância para idosos, crianças e adolescentes e portadores de doenças com alta limitação funcional);
 - Taxa de emprego aplicável aos pacientes e empregadores (ajustada para sexo e idade ou médias da população).
- b) Se estes dados estiverem disponíveis, os custos indiretos de cada caso podem ser calculados através de estimativas simples, como por exemplo:
 - Para o paciente: Utilização de recursos X proporção de pacientes empregados X proporção de pacientes de cada sexo e faixa etária X renda média ajustada para sexo e idade;

- Para o acompanhante ou cuidador: Utilização de recursos X proporção de pacientes com cuidador/acompanhante X proporção de cuidadores/acompanhantes empregados (taxa de emprego ajustada para sexo e idade, por exemplo) X proporção de cuidadores de cada sexo e faixa etária X renda média ajustada para sexo e idade.
- c) Como toda abordagem baseada em premissas, sem dados locais concretos aplicáveis à questão de estudo, este método possui alto risco de viés, não sendo possível prever se no sentido da subestimação ou superestimação da perda de produtividade e custos indiretos. Sendo assim, a metodologia deve ser explicitada e as limitações descritas.

Avaliar e selecionar fontes de dados de custos unitários

O custo real para a sociedade de um recurso consumido como parte de uma intervenção em saúde é o valor daquele recurso em termos de seu custo de oportunidade, ou seja, dadas as opções disponíveis, o custo do recurso em si considerado por referência ao custo das alternativas que foram descartadas dado que havia uma escolha ser feita. Para a maioria dos propósitos, os preços de mercado oferecem uma estimativa razoável e justificável para o custo de oportunidade.(13)

Custos unitários, financiamento dos serviços de saúde e despesas relacionadas à saúde são intrinsecamente relacionadas ao cenário específico e ao sistema de saúde em que se dão. Custos e dados sobre financiamento estão usualmente disponíveis em sistemas de informação e fontes de dados oficiais tanto dentro quanto fora do escopo das autoridades sanitárias locais e podem potencialmente ser localizadas através de sistemas de informação financeira locais ou nacionais, sistemas de monitoramento de orçamento e despesas, departamentos de planejamento específicos do setor saúde, bases de dados de compras governamentais etc. Se estas informações forem desagregadas de acordo com a fonte pagadora (prestador de serviços, esferas governamentais etc.), isto pode ser extremamente valioso para a estrutura de custos previamente definida.

Outro aspecto importante diz respeito ao grau de detalhamento e nível de desagregamento dos dados disponíveis nas fontes de dado. Algumas vezes, custos unitários ou despesas em saúde são reportado de acordo com a fonte de financiamento, agente

financiador, nível dentro do sistema e prestador, mas não por doença, terapia ou população, por exemplo. É ainda importante atentar que o dado de interesse é a despesa efetiva ou o custo unitário real praticado registrado nos sistemas ou contas, não as despesas planejadas, orçadas ou ainda empenhadas. Custos unitários podem ser estimados a partir de diferentes abordagens dependendo do dado disponível, o nível de precisão desejado e os recursos e tempo disponíveis para o estudo de custo da doença.

Para medicamentos e produtos em saúde, algumas fontes usuais podem ser consultadas:

- a) Listas nacionais de preços: estes valores são baseados em compras governamentais de grande volume para serviços de saúde vinculados ao sistema público (usualmente, o maior comprador de serviços, produtos e ações na maior parte dos países). Eventualmente, podem estar disponíveis também listas locais ou regionais.
- b) Preço de compra: se listas padronizadas nacionais não estiverem disponíveis, preços do varejo podem ser utilizados, incluindo taxas e descontos aplicáveis, se possível. Preços de compra podem ser encontrados em geral em departamentos financeiros de sistemas de saúde, serviços de saúde ou ainda farmácias centrais.

Tabelas de honorários e valores de reembolso por procedimentos são uma fonte chave de informação para custos unitários. Na maioria dos países, há tabelas separadas para serviços médicos e procedimentos ou testes. Algumas dessas tabelas incorporam ainda serviços de outros profissionais de saúde (por exemplo, enfermeiras, farmacêuticos, fisioterapeutas etc.), enquanto outros apresentam essas informações separadamente.

O Projeto WHO-CHOICE apresenta estimativas de custo por dia de internação hospitalar, visitas ambulatoriais e visitas a centros de saúde para 14 categorias epidemiológicas baseadas na localização geográfica e estrato de mortalidade. Os dados de custo para admissões hospitalares e procedimentos ambulatoriais é específico para serviços públicos de saúde e assume uma taxa de ocupação de 80%. A estimativa do custo por dia ou por visita inclui itens como o custo administrativo do serviço, pessoal, equipamento, alimentação e exclui itens como medicamentos e testes diagnósticos. Os custos unitários são divididos em três níveis de complexidade – primário, secundário e terciário. O custo total por hospitalização foi calculado multiplicando o custo diário pela duração estimada da hospitalização reportada em entrevistas com médicos.(30)

Como previamente mencionado, o método de monetização utilizado para converter as perdas de produtividade em custos indiretos (expressos como unidades monetárias) é um dos principais desafios para pesquisadores buscando incluir este tipo de custo nas estimativas de carga da doença. A maioria dos estudos avaliando custos indiretos assume que rendas médias nacionais ou locais são uma fonte adequada de dados para valorar o tempo de trabalho perdido. Esta informação está usualmente disponível através do Ministério do Trabalho, sindicatos ou corporações, Escritórios Nacionais de Estatística (como o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, no Brasil), surveys populacionais ou domiciliares etc.

- Procedimentos

- a) Avaliação de qualidade das fontes de dados deve ser empregada para todas as potenciais fontes, como anteriormente descrito para utilização de recursos.
- b) Para a estimativa de custos unitários (para custos diretos), dados relevantes podem ser coletados de diversas fontes, sendo as mais frequentemente utilizadas: lista de valores de reembolso para sistemas de saúde ou serviços de saúde específicos, listas nacionais de preços de referência, preços de compra, estudos locais desenhados para coletar dados de custo etc.
- c) Em termos de custos indiretos, a informação que corresponde ao custo unitário é o valor monetário de cada unidade de tempo de trabalho remunerado perdido (honorários ou salário por hora, dia ou mensal, por exemplo). Estas informações são regularmente coletadas das seguintes fontes: Ministério do Trabalho, sindicatos, escritórios nacionais de estatística, surveys populacionais ou domiciliares.
- d) Neste passo, é muito importante documentar o processo de controle de qualidade das fontes de dados utilizadas, descrever e justificar a seleção feita e discutir possíveis limitações. Se aplicável, a ausência de dados relevantes deve ser indicada e recomendações para pesquisas futuras devem ser explicitadas.

Valorar recursos e definir faixas de variação para análise de sensibilidade

Após analisar criticamente e selecionar as melhores fontes de dados disponíveis para utilização de recursos e custos, o próximo passo é focar na tarefa de valoração. A definição da utilização de recursos é diretamente relacionada às tarefas de identificação e quantificação (Quais e quantos recursos os pacientes consomem para manejar sua condição de saúde e complicações? Quantas consultas, exames, admissões hospitalares, eles utilizam em um determinado período de tempo?), enquanto que o passo de valoração trata de converter a quantidade de recursos consumidos em custos efetivos, multiplicando a quantidade pelos custos unitários em moeda corrente.

Nesta fase, particularmente caso mais de uma fonte de dados tenha sido identificada nos passos anteriores, é altamente recomendável que tanto os custos quanto a utilização de recursos sejam testados através de um procedimento de análise de sensibilidade. Sempre que múltiplas fontes de dados estiverem disponíveis para variáveis chaves em um estudo de custo da doença, é razoável acreditar que algum grau de incerteza estará presente nas estimativas finais. Para isso, faixas de variação dos dados empregados devem ser utilizadas para testar a estabilidade, a consistência e a robustez dos resultados. Estas faixas de variação devem, preferencialmente, ser derivadas de fontes verificáveis e não de premissas arbitrárias. No entanto, a utilização de premissas é considerada um procedimento mais adequado do que a não realização de análise de sensibilidade por falta de faixas de variação obtidas das fontes de dados analisadas. Um estudo de custo da doença deveria apresentar estimativas com diferentes taxas de desconto ou ajustes para inflação, dados de incidência e prevalência de eventos, inclusão ou exclusão de tipos de custo, apenas para citar alguns exemplos corriqueiros. Estes procedimentos são especialmente relevantes para informar tomadores de decisões e formuladores de políticas, para que possam considerar em suas análises piores e melhores cenários, além das estimativas pontuais do caso base.

- Procedimentos

- a) Para valoração dos custos diretos (tanto médicos quanto não-médicos), três informações principais precisam estar disponíveis: (1) Quais recursos são

utilizados em cada cenário para gerenciar a condição de saúde em análise?; (2) Qual quantidade de cada recurso é consumido por cada caso e/ou evento relacionado à doença?; (3) Qual o custo unitário de cada recurso utilizado?

- b) Para valoração dos custos indiretos, duas informações principais precisam estar disponíveis: (1) Qual a quantidade de trabalho remunerado perdido em razão de um episódio ou caso da condição de saúde em análise?; (2) Qual o valor monetário de uma unidade de tempo remunerado (horas, dias, meses)?
- c) Para guiar a condução desse passo, a Tabela 3 a seguir pode ser preenchida para garantir que todos os recursos relevantes foram identificados, quantificados e valorados:

Tabela 3 - Organização dos recursos e custos segundo estrutura de custos proposta

Cenário	Subdivisão	Recursos	Unidades Consumidas	Custos Unitários
Custos médicos diretos ambulatoriais	N/A			
Custos médicos diretos hospitalares	N/A			
Custos médicos diretos do tipo out-of-pocket - Domicílio	Hospitalares			
	Ambulatoriais			
Custos não-médicos diretos do tipo out-of-pocket - Domicílio	Hospitalares			
	Ambulatoriais			
Custos indiretos - Domicílio	Hospitalares			
	Ambulatoriais			

Fonte: A autora, 2014

Calcular custos baseados em “casos”, “episódios” ou “eventos”

Muitos dos estudos de custo da doença conduzidos têm como objetivo final proporcionar dados de entrada para modelos e análises de custo efetividade, que buscam simular custos e desfechos de novas tecnologias em saúde. Compreender o uso final dos dados de custo estimados é fundamental para compreender de que modo eles devem ser finalmente organizados. Usualmente, os custos são calculados para estimar a carga econômica final de uma doença (custos globais associados à condição), de eventos associados a uma condição (por exemplo, infartos agudos do miocárdio em pacientes diabéticos ou eventos tromboembólicos em pacientes com fibrilação atrial) ou ainda de casos (como no caso de doenças agudas infectocontagiosas). Neste passo, o pesquisador deve analisar qual o objetivo final de sua análise de custos para aplicar a utilização de recursos e os custos à essa análise, derivando custos finais por caso, por evento ou por paciente/tempo.

- Procedimentos

- a) Depois dos passos anteriores, nesta etapa, os custos coletados e calculados serão agregados em grupos de acordo com a estrutura de custos pré-definida e o objetivo final da análise, garantindo que os recursos e custos são relativos a um único evento, caso ou subgrupo de paciente de interesse e tomando os cuidados devidos para evitar dupla contagem.
- b) Por exemplo, se o objetivo for calcular custo por episódios de uma doença, o custo unitário de cada recurso será aplicado à utilização de recursos média por episódio ou ainda à frequência de uso do recurso por episódio. A soma dos custos associados a todos os recursos consumidos por episódio resultará no custo final por episódio.
- c) Para checar a adesão da análise à estrutura de custos pré-definida, é recomendável que o produto final deste passo seja uma tabela de utilização de recursos e custos para a qual custos finais serão calculados, como a seguir:

Tabela 4 - Cálculo do custo total por cenário

Cenário	Subdivisão	Recursos (nome)	Unidades Consumidas (n)	Custos Unitários (R\$)	Custo Total (R\$)
Custos médicos diretos ambulatoriais	N/A				
Custos médicos diretos hospitalares	N/A				
Custos médicos diretos do tipo out-of-pocket - Domicílio	Hospitalares				
	Ambulatoriais				
Custos não- médicos diretos do tipo out-of-pocket - Domicílio	Hospitalares				
	Ambulatoriais				
Custos indiretos - Domicílio	Hospitalares				
	Ambulatoriais				

Fonte: A autora, 2014

1. OBJETIVOS

1.1. Objetivo Geral

Sistematizar as diferentes propostas para condução e análise de estudos de custo da doença, com vistas a fornecer um panorama geral sobre o estado da arte dos estudos deste tipo e propor diretrizes metodológicas gerais para a condução de estimativas de utilização de recursos e custos.

1.2. Objetivos Específicos

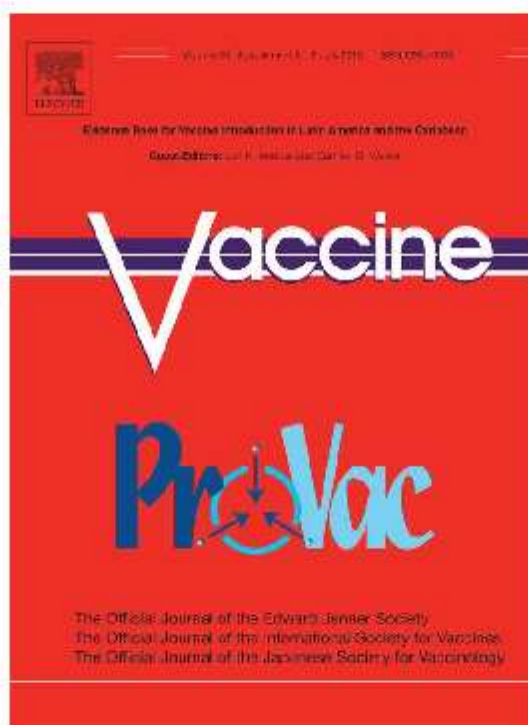
- a) Descrever os procedimentos mais comumente utilizados na condução e análise de estudos de custo da doença
- b) Aplicar as diretrizes gerais identificadas para revisar sistematicamente e analisar estudos de custo da doença publicados em países da América Latina para doença pneumocócica e rotavirose
- c) Analisar os estudos obtidos a partir das revisões sistemáticas em termos de comparabilidade e variabilidade de métodos e achados

2. RESULTADOS

2.1. Artigo 1 - Systematic review of studies on rotavirus disease cost-of-illness and productivity loss in Latin America and the Caribbean (Artigo publicado)

Neste artigo, o objetivo principal foi revisar sistematicamente estudos de custo da doença e perda de produtividade associados à infecção por rotavírus conduzidos em países da América Latina e Caribe. Foram aplicados os métodos usuais de revisão sistemática e a análise dos achados foi conduzida conforme as propostas debatidas na Introdução desta tese.

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Review

Systematic review of studies on rotavirus disease cost-of-illness and productivity loss in Latin America and the Caribbean

Maíra Libertad Soligo Takemoto^a, Luciana Bahia^a, Cristiana M. Toscano^b, Denizar Vianna Araujo^{a,*}^a State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil^b Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 May 2012

Received in revised form 12 April 2013

Accepted 8 May 2013

Keywords:

Rotavirus

Cost of illness

Systematic review

Latin America and Caribbean

ABSTRACT

Background: Rotavirus is the most common cause of severe acute diarrhea among children in both developed and developing countries. Vaccination can reduce the disease burden and its incorporation into health care systems should consider future costs and benefits.

Objectives: To systematically review studies on costs due to rotavirus infection in Latin America and Caribbean (LAC) region, considering their methods and results.

Methods: A search of relevant databases including the Cochrane Central Register of Controlled Trials, Embase, MEDLINE via PubMed, the Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS), and the Brazilian Thesis Databank was performed. Inclusion criteria for studies were: (a) economic evaluation or cost-of-illness studies; (b) conducted in the LAC region; (c) assess economic burden of rotavirus disease or the economic impact of rotavirus vaccination programs. Two authors independently screened the studies for eligibility.

Results: Of 444 studies initially retrieved, 21 met the eligibility criteria and were included (14 cost-effectiveness analyses of vaccination programs and 7 cost-of-illness studies). Direct medical costs were assessed in all 21 studies, but only 10 also investigated indirect and non-medical direct costs. The most commonly observed methods for cost estimation were retrospective database analysis and hospital-based surveillance study. Only one study was a household-based survey. A wide cost range was identified (e.g., inpatient care US\$79.91 to US\$858.40 and outpatient care US\$13.06 to US\$64.10), depending on the methods, study perspective, and type of costs included.

Conclusion: Rotavirus-associated costs were assessed in 21 studies across the Latin America and Caribbean region. The majority of studies were made alongside economic evaluations of vaccination programs. Methods are broadly different among studies but administrative databases seem to be the most employed source of data.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	C46
2. Methods	C46
2.1. Literature search	C46
2.2. Inclusion criteria for studies	C46
2.3. Data extraction	C47
2.4. Currency units	C47
3. Results	C47
3.1. Study participants	C48
3.2. Study design	C48
3.3. Study perspective and included costs	C48

* Corresponding author at: Internal Medicine Department, State University of Rio de Janeiro, Biv. 28 de Setembro 77–3 andar–sala 329, Vila Isabel, ZIP 20551-030, Rio de Janeiro/RJ Brazil. Tel.: +55 21 28688484/25124350.

E-mail addresses: milbertad@gmail.com (M.L.S. Takemoto), lucianabahia@gmail.com (L. Bahia), ctoscano@terra.com.br (C.M. Toscano), denizarvianna@gmail.com (D.V. Araujo).

0264-410X/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.031>

3.4. Cost estimates.....	C48
4. Discussion.....	C55
5. Conclusion.....	C56
Acknowledgement.....	C56
References.....	C56

1. Introduction

Diarrhea is one of the main causes of morbidity and death among children worldwide. A World Health Organization (WHO) review of surveillance studies conducted before 1980 estimated that 4.6 million children died from diarrhea each year [1] numbers that dropped to approximately 3.3 million annually in the 1980s [2]. Rotaviruses are the most common cause of severe acute diarrhea among children in both developed and developing countries. A global study designed to assess the rotavirus-related morbidity and mortality estimated that rotavirus causes close to 111 million episodes of mild gastroenteritis, 25 million moderate episodes (requiring only outpatient care), and 2 million severe cases requiring hospitalizations each year. Of these, around 82% of cases occurs in the poorest countries of the world [3]. A recent systematic review showed that 68% of all deaths in children under 5 years old worldwide are due to infectious disease, and that diarrhea is responsible for 15% of those deaths (ranging from 0.8 million and 2.0 million) [4]. Estimates of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years old in 2008 indicate that diarrhea attributable to rotavirus infection accounted for 453,000 deaths (37% of all diarrhea-related deaths and 5% of all deaths in children younger than 5 years) [5,6].

To help the decision-making process on the inclusion of a vaccine into a health care system, a critical evaluation of its future costs and benefits is highly recommended. This is usually done by a formal, country-specific cost-effectiveness analysis. The Pan American Health Organization (PAHO) provides technical assistance for evidence-based decisions particularly in the use of cost-effectiveness analysis and economic evaluations of interventions in Latin America and the Caribbean. The ProVac Initiative was launched by PAHO in 2006 to strengthen the technical capacity of countries to perform economic analyses regarding vaccine introduction. This takes into account critical assessments of all factors in the decision-making process, including technical, logistical, and financial criteria [7]. Those economic evaluations are designed to estimate the epidemiological and economic disease burden, and the expected value of vaccine introduction [8]. Among the required steps involved in these assessments is the measurement of costs related to a particular health condition, usually done through cost-of-illness (COI) studies [9].

In this context, this paper carries out a systematic review of studies assessing costs related to rotavirus disease in the Latin America and Caribbean (LAC) region.

2. Methods

The authors followed the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement and checklist for undertaking and reporting this systematic review [10]. The diagram presented in Fig. 1 depicts the flow of information throughout the review, including the number of records identified, articles excluded and the reasons for exclusion, and the number of articles included in the final review.

2.1. Literature search

A search was made of published studies, guidelines, and clinical trials in relevant databases. These included the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); Embase, a biomedical database; the MEDLINE database of the United States National Medical Library; the Economic Evaluation Database of the United Kingdom National Health Service (NHS EED); the Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS); and the Brazilian Thesis Databank. The reference lists of identified studies were also searched. No language restriction was applied for studies but searches were made in English, Portuguese, and Spanish. The date range for searches used November 2011 as the end date; there was no start date.

Two authors independently searched these databases using the subject headings for rotavirus infection, health care costs, and productivity loss studies, combined with a variety of free text words in order to build a broad and sensitive search strategy. The medical subject headings (MeSH) and key words used for the PubMed database search (which were adapted to search other databases) are described in Table 1.

2.2. Inclusion criteria for studies

Inclusion criteria for studies were: (a) economic evaluation or cost-of-illness studies; (b) conducted in the LAC region; (c) assess the economic burden of rotavirus disease or the economic impact of rotavirus vaccination programs. Exclusion criteria were: (a) duplicate papers or documents referring to the same study; (b) studies

Table 1
Medical subject headings [MeSH] and text words used in literature search for costs related to rotavirus disease in Latin America and the Caribbean.

Component	Search terms
Diseases	Rotavirus [MeSH] OR "Rotaviruses" OR "Rotavirus Infections" [MeSH] OR "Infection, Rotavirus" OR "Infections, Rotavirus" OR "Rotavirus infection"
Outcomes	Cost of illness [MeSH] OR "Illness Cost" OR "Illness Costs" OR "Cost of Disease" OR "Sickness Cost" OR "Cost, Sickness" OR "Costs, Sickness" OR "Costs of Disease" OR "Disease Cost" OR "Cost, Disease" OR "Costs, Disease" OR "Disease Costs" OR "Burden of Illness" OR "Illness Burden" OR "Illness Burdens" OR "Cost of Sickness" OR "Sickness Costs" OR "Costs and Cost Analysis" [MeSH] OR "Costs and Cost Analyses" OR "Costs, Cost Analysis" OR "Cost, Cost Analysis" OR "Cost Measures" OR "Cost Measure" OR "Measure, Cost" OR "Measures, Cost" OR "Pricing" OR "Cost Analysis" OR "Analysis, Cost" OR "Analyses, Cost" OR "Cost Analyses" OR "Cost" OR "Costs" OR Absenteeism [MeSH] OR "Workload" [MeSH] OR "Workloads" OR "Work Load" OR "Work Loads" OR "Employee Workload" OR "Employee Workloads" OR "Workload, Employee" OR "Workloads, Employee" OR "Employee Work Load" OR "Employee Work Loads" OR "Work Load, Employee" OR "Work Loads, Employee" OR "Staff Workload" OR "Staff Workloads" OR "Workload, Staff" OR "Workloads, Staff" OR "Staff Work Load" OR "Staff Work Loads" OR "Work Load, Staff" OR "Work Loads, Staff" OR "Indirect Costs" OR "Societal Costs" OR "Productivity Loss" OR "Work Impairment" OR "Absenteeism" OR "Presenteeism"

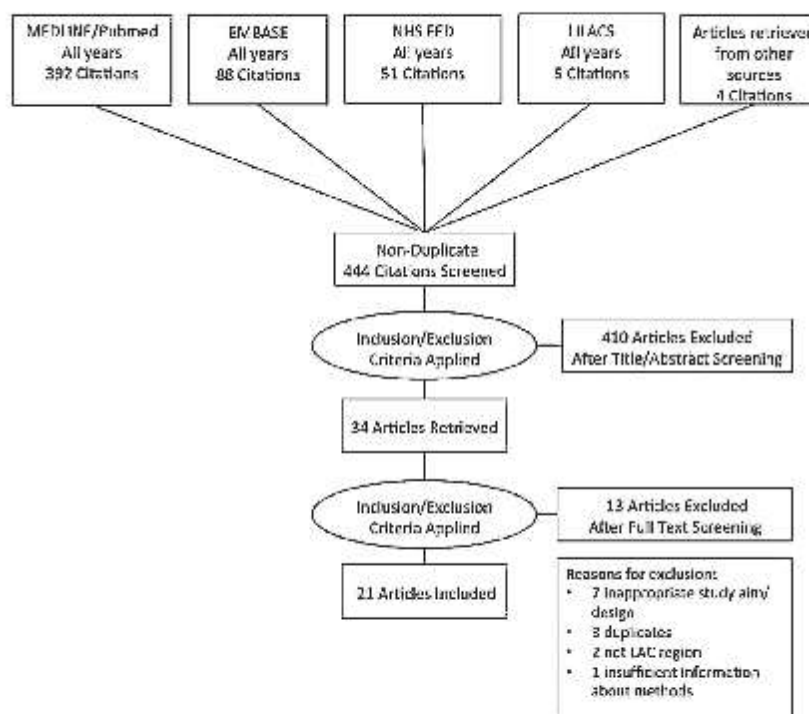


Fig. 1. PRISMA flowchart.

conducted outside the LAC region; (c) papers without sufficient information to clearly identify methods, sources, and unit costs. All records retrieved in the literature search were initially screened by title and abstract. For records where eligibility for inclusion could not be determined, and records selected for inclusion after initial title/abstract review, full articles were obtained and independently reviewed by two reviewers. Duplicate studies were excluded. If eligibility was not consensual among reviewers, a third reviewer assessed the paper for final decision on inclusion.

2.3. Data extraction

The following information was extracted into standardized data retrieval forms: author; publication year; country; population; type of study (economic evaluation or cost-of-illness study); type of analysis (cost-effectiveness, cost-utility, or cost-benefit analysis, where applicable); study perspective; type of costs included (direct medical, non-medical, or indirect); method of cost estimation (primary data collection, database analysis, expert panel, or modeling); sources of unit costs; sources of data for health care resource utilization; and results. When indirect costs were included in the study, the authors assessed the method used to determine productivity loss (human-capital versus friction-cost approach) and the monetizing method (self-reported wage or national/local average wage).

The study perspectives were separated into: (a) societal (all direct medical, non-medical, and indirect costs provided by health systems, patients, and their families); (b) the health care system (only direct costs), (c) the health care provider or hospital (only

direct medical costs), (d) the household (both direct medical and non-medical costs), or some combination of these.

2.4. Currency units

Study results are presented both in local currencies and U.S. dollars. To allow for comparison of results among the various studies, all results were converted into 2010 U.S. dollars. Official inflation rates of each country [11] and exchange rates for local currency to U.S. dollars were used, considering 2010 purchasing power parity (PPP) [12]. By establishing purchasing power equivalence, where 1 dollar purchases the same quantity of goods and services in all countries, PPP conversions allow cross-country comparisons of economic aggregates on the basis of physical output levels, free of price and exchange rate distortions [12].

3. Results

The broad search strategy resulted in the retrieval of 444 non-duplicate articles. Most of the studies excluded at this phase were conducted outside the LAC region. After title and abstract screening, only 34 articles were retrieved to be read in full. Thirteen of these studies were excluded after full text screening for the following reasons: seven had an inappropriate design to answer the research question [13–19]; three were duplicate publications from studies already included in the systematic review [20–22]; two were conducted outside the LAC region; [23,24] one did not provide sufficient information about methods and results.[25]

Two reviewers reached consensus that 21 studies on the economic impact of rotavirus infection met the inclusion criteria and were selected for analysis. The studies' publication dates ranged from 2001 to 2011. There were four studies from Mexico [26–29]; four from Brazil [30,31]; three from Peru [34–36]; two from Chile, [37,38]; and one study from each of the following countries: Venezuela [39], Honduras [40], Panama [41], Colombia [42], and Bolivia [43]. Three studies [44–46] assessed the economic impact of rotavirus infection and/or rotavirus vaccine in groups of countries in the Latin American and Caribbean region.

3.1. Study participants

Most of the studies (17 out of 21) assessed economic and/or clinical impact of rotavirus infections in children up to 5 years of age. Different cut-offs for age (2 or 3 years of age) were adopted by cost-of-illness studies and one cost-effectiveness analysis conducted in Colombia followed three hypothetical birth cohorts from birth to 2 years [42]. All cost-effectiveness studies ($n = 14$) [26,29,31,32,36,38–46] and three cost-of-illness studies [28,33,34] were conducted considering hypothetical birth cohorts; the remaining four cost-of-illness studies collected data from a sample of rotavirus patients [27,30,35,37].

3.2. Study design

Table 2 presents the main characteristics of included studies. Fourteen of the 21 studies were cost-effectiveness analysis of vaccination programs for rotavirus infections. Ten of the 21 studies assessed both direct and indirect costs (only one of them was a cost-of-illness study).

All cost-effectiveness analyses (CEAs) were based on modeling; none of them was conducted alongside clinical trials or observational studies specifically designed to assess economic and clinical outcomes simultaneously. Most (12 out of 14) of the CEA adopted the cost averted per disability-adjusted life years (DALYs) as the primary outcome. However, other outcomes were found in vaccine CEA studies, such as averted cases, deaths, hospitalizations, and life years gained (LYG). Health resource utilization and cost estimates were obtained from different sources, as described in Table 2.

Among the seven COI studies included in this review, four were designed to collect primary data on resource utilization and costs (one was a medical chart retrospective review and three conducted interviews with family caregivers) [27,30,35,37]. The three remaining COI studies were based on hypothetical scenarios built using literature review and retrospective database analysis (secondary data) [28,33,34]. Only one study was a household-based survey [35] (Table 2).

3.3. Study perspective and included costs

As illustrated in Table 2, the selected studies adopted the following perspectives: societal ($n = 8$), health care system ($n = 7$), health care provider ($n = 3$), and both health care system and household ($n = 3$). Ten of the 21 studies considered indirect costs due to productivity loss in the cost estimation (Table 3). Of these, nine studies also evaluated direct non-medical costs, such as transportation and food. Ten studies considered non-medical costs, including the nine studies which also reported indirect costs and one study which did not [30]. The studies assessing non-medical costs mainly considered information obtained from family and/or caregiver surveys.

3.4. Cost estimates

The unit costs reported in each study are presented in Table 4, grouped by country. Whenever possible, unit costs were abstracted

for the following categories: per dose, per inpatient day, per outpatient consultation, per emergency department visit, hourly wage (for productivity loss monetizing), and cost per travel (transportation costs). Since some studies reported only cost per case or per episode, these data were presented as described in the publication (overall cost per case, inpatient case cost, or outpatient case cost). Four studies did not report country-specific and/or currency year information [30,34,43,45] so their cost data were not converted into 2010 U.S. dollars. For the remaining 17 studies, Table 4, presents 2010 U.S. dollar values for each cost category.

Cost data for seven countries were reported in individual studies, so comparative analyses were not possible. For three countries (Bolivia, Chile, and Peru), more than one estimation was available, but the study perspectives were different across them, making it difficult to derive conclusions about comparability. Cost estimations for Venezuela [39,45], Panama [41,45], and two out of three estimation conducted for Honduras [40,45] used the same perspective and source of data (for both resource utilization and unit costs), so cost estimates are similar (see Table 4).

Even among studies conducted in the same country and adopting the same perspective, the costs significantly varied, as in the three Brazilian studies conducted under the societal perspective [31,32,45] and the three Mexican studies which adopted the health care system perspective [26,28,29]. For example, in Brazil, the inpatient and outpatient societal cost per case varied from US\$ 267.57 to US\$ 576.91 and from US\$ 30.04 to US\$ 62.21, respectively, while in Mexico the cost per inpatient day for the health care system ranged from US\$ 98.92 to US\$ 345.73.

The productivity loss assessment and monetizing methods employed to convert paid work time lost due to rotavirus infection into indirect costs are presented in Table 3. All studies assessed only absenteeism in their estimation of productivity loss – neither presenteeism nor long-term productivity losses (premature death, early retirement, disability-related government subsidies, etc.) were included. All indirect cost assessments adopted a human-capital approach and most (7 out of 10) used average wages (primarily female wages) to estimate the cost of each unit of paid work time. The human-capital approach is one of the simplest ways to monetize productivity losses (based on self-evaluation of work time losses and decreased productivity) and work time losses (hours or days) are multiplied by its costs [47,48]. Only three studies conducted primary data collection and the remaining eight used data from previously published or unpublished studies.

Considering the variation in cost estimates identified within the systematic review, alternative grouping criteria (besides individual country) were adopted (see Table 5). These included: country income according to World Bank classifications (lower-middle-income and upper-middle-income countries, with the exception of Haiti, which is not included in any categories but was assumed to be a lower-middle-income country for the purpose of this analysis); study perspective (societal, health care system, and hospital), and type of data source.

Most of the studies employed several different sources of data, as described in Table 2. For the purpose of exploring if costs are systematically different depending on the type of data source even when different types were used within the same study, three comprehensive categories were proposed: predominantly primary data sources, predominantly secondary data sources, and mixed data sources (used to classify studies for which it was not possible to recognize a clear predominance of type of source). Additionally, each unit cost estimation was mapped to its original source in order to identify only unique individual estimates of cost, excluding those derived from unit costs previously accounted for in other estimates. The number of independent sources of data is also described in Table 5.

Table 2
Characteristics of studies on costs related to rotavirus disease in Latin America and the Caribbean.

Reference	Country	Type of study	Study design	Population	Perspective	Type of costs	Main outcomes	Source of data
Ehrenkrantz P et al., 2001 [34]	Peru	Cost-of-illness study	Simulation analysis based on systematic review	Hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Health care system	Direct medical costs	Inpatient, outpatient and death-related costs	Local published and unpublished studies, national administrative database, and hospital-based COI study ^a
Vera JCA, et al. 2005 [35]	Peru	Cost-of-illness study	Household-based cross-sectional study and expert interviews	Children < 3 years old with acute diarrhea in the previous 15 days	Local government and household	Direct medical, direct nonmedical, and indirect costs	Total costs per episode	Family caregiver and managers of primary care services
Constenla D, et al. 2006a [38]	Chile	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Health care system	Direct medical costs	Averted DALYs, averted deaths, cost per averted DALY, cost per averted death	Hospital administrative database and a hospital-based rotavirus surveillance study
Constenla D, et al. 2006b [39]	Venezuela	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Societal	Direct medical, direct nonmedical, and indirect costs	Averted DALYs, averted deaths, cost per averted DALY, cost per averted death	Administrative database (hospital and regional health department) and a hospital-based rotavirus surveillance study
Constenla D, et al. 2006c [40]	Honduras	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Societal	Direct medical, direct nonmedical, and indirect costs	Averted DALYs, averted deaths, cost per averted DALY, cost per averted death	Hospital administrative database and a hospital-based rotavirus surveillance study
Delplano M, et al. 2006 [37]	Chile	Cost-of-illness study	Hospital-based prospective cohort study	Children < 2 years admitted to hospital due to acute rotavirus diarrhea	Hospital	Direct medical costs	Inpatient costs, resource utilization	Prospectively collected from patients and hospital records ^a
Rheingans R, et al. 2007 [45]	LAC countries: Argentina, Brazil, Chile, Dominican Republic, Honduras, Mexico, Panama, and Venezuela	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Societal	Direct medical, direct non-medical, and indirect costs	Averted DALYs, cost per averted DALY	WHO-CHOICE, physician interviews, local COI studies, and a hospital-based rotavirus surveillance study
de Soárez PC, et al. 2008 [32]	Brazil	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Societal	Direct medical, direct non-medical, and indirect costs	Averted case, averted deaths, LYG, cost per averted case, cost per averted death, cost per LYG	National administrative database and local COI study
Valencia-Mendoza A, et al. 2008 [29]	Mexico	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Health care system	Direct medical costs	Averted case, averted deaths, LYG, cost per averted case, cost per averted death, cost per LYG	Local COI study
Constenla D, et al. 2008a [31]	Brazil	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Societal	Direct medical, direct non-medical, and indirect costs	Averted DALYs, averted deaths, cost per averted DALY, cost per averted death	WHO-CHOICE, physician interviews, local COI study, and a hospital-based rotavirus surveillance study
Constenla D, et al. 2008b [41]	Panama	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Societal	Direct medical, direct non-medical, and indirect costs	Averted DALYs, averted deaths, cost per averted DALY, cost per averted death	Hospital administrative database and a hospital-based rotavirus surveillance study
Atherly D, et al. 2009 [46]	GAVI-eligible countries in LAC region: Cuba, Guyana, Honduras, Bolivia, Haiti, Nicaragua	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Successive annual hypothetical birth cohorts, followed up to 5 years	Health care system	Direct medical costs	Averted DALYs, cost per averted DALY	WHO-CHOICE

Table 2 (Continued)

Reference	Country	Type of study	Study design	Population	Perspective	Type of costs	Main outcomes	Source of data
Clark AD, et al. 2009 [36]	Peru	Economic evaluation of 3 scenarios for the timing of vaccination	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Successive annual hypothetical birth cohorts, followed up to 5 years	Health care system and household	Direct medical, direct non-medical costs and indirect costs	Averted DALYs, averted deaths and cost per averted DALY	Hospital-based cost survey (unclear methods), physician interviews, medical chart reviews, and structured interviews with families (n = 33)
Constania D, et al. 2009 [26]	Mexico	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Health care system	Direct medical costs	Averted DALYs, averted deaths, LYC, cost per averted DALY cost per averted death, cost per LYC	WHO-CHOICE, physician interviews, hospital administrative database and a hospital-based rotavirus surveillance study
Granados-García V, et al. 2009 [27]	Mexico	Cost-of-illness study	Hospital-based prospective cohort study	Children < 5 years admitted to hospital due to acute rotavirus diarrhea	Hospital	Direct medical costs	Inpatient costs, outpatient costs, resource utilization	Medical records
Souza CPR, et al. 2009 [33]	Brazil	Cost-of-illness study (comparison of inpatient children receiving nitazoxanide or standard of care)	Simulation analysis based on systematic review and expert opinion	Hypothetical cohorts of children < 5 years admitted to hospital due to acute severe rotavirus diarrhea	Hospital	Direct medical costs	Inpatient costs	Expert opinion and one pediatric hospital guideline in the management of severe diarrhea
Centenari C, et al. 2010 [30]	Brazil	Cost-of-illness study (comparison before and after vaccine introduction)	Database retrospective analysis and parents interview-based cross-sectional study	Children < 2 years old with acute diarrhea	Health care system and household	Direct medical and non-medical costs (including out-of-pocket expenses)	Health system costs, out-of-pocket costs, resource utilization	Family caregivers, national administrative database and local administrative data obtained from the health department
De la Hoz F, et al. 2010 [42]	Colombia	Economic evaluation of introduction of two different vaccines	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 2 years	Societal	Direct medical, direct non-medical, and indirect costs	Averted DALYs, averted deaths, cost per averted DALY, cost per averted death	National administrative database and survey with parents (n = 45) designed to collect both indirect and direct non-medical costs
Granados-García V, et al. 2011 [27]	Mexico	Burden of disease and cost-of-illness study	Simulation analysis based on systematic review	Successive annual hypothetical birth cohorts, followed up to 5 years	Health care system	Direct medical costs	DALYs, deaths, inpatient and outpatient costs	Hospital-based published COI studies, national administrative database, and hospital administrative data obtained from the local health department
Kim SY, et al. 2010 [44]	GAVI-eligible countries in IAC region: Cuba, Guyana, Honduras, Bolivia, Haiti, Nicaragua, Bolivia	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Societal and local government	Direct medical and indirect costs	Averted DALYs, cost per averted DALY	WHO-CHOICE and assumptions based on resource utilization to estimate productivity loss
Smith ER, et al. 2011 [43]	Bolivia	Economic evaluation of vaccine introduction	Cost-effectiveness analysis based on modeling	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Health care system	Direct medical costs	Averted DALYs, cost per averted DALY	Medical chart retrospective review for resource utilization; WHO estimates and official price lists for unit cost

LYC: life years gained; DALY: disability-adjusted life year; COI: cost-of-illness.

^a Detailed information not provided in the published article.

Data from 35 different countries and settings were identified in the review, but four of them were not included in the subgroup analysis for the following reasons: three lacked sufficient information to allow conversion into 2010 U.S. dollars [34,35,43] and in one

study the cost data were presented only as cost per case without segmentation into the components used in the other studies [35]. One study [33] was not included in the analysis for type of data source once it was determined to be the sole study that derived cost

Table 3

Methodological characteristics of indirect cost assessment in studies on rotavirus disease in Latin America and the Caribbean.

Reference	Primary data collection for productivity loss	Monetizing method	Indirect cost calculation
Vera JCA et al., 2005 [35]	Yes	Average local wage	Paid work time lost $\times$ average wage
Constensia D, et al. 2006b [39]	No: previously published data	National average female wage	Paid work time lost $\times$ average wage
Constensia D, et al. 2006c [40]	No: previously published data	National average female wage	Paid work time lost $\times$ average wage
Rheingans R, et al. 2007 [45]	No: unpublished data of an ongoing study	National average female wage	Paid work time lost $\times$ average wage
Constensia D, et al. 2008a [31]	No: previously published data	National average female wage	Paid work time lost $\times$ average wage
Constensia D, et al. 2008b [41]	No: previously published data	National average female wage	Paid work time lost $\times$ average wage
de Soárez PC, et al. 2008 [32]	No: previously published data	Self-reported wage	Paid work time lost $\times$ self-reported wage
Clark AD, et al. 2009 [36]	Yes	Not stated	Outpatient-related indirect costs were collected and inpatient-related were calculated assuming a 2.5 ratio
De la Hoz F, et al. 2010 [42]	Yes	Self-reported wage	Paid work time lost $\times$ self-reported wage
Kim SY, et al. 2010 [44]	No: assumptions based on resource use	National average wages	Assumed paid work time lost $\times$ average wage

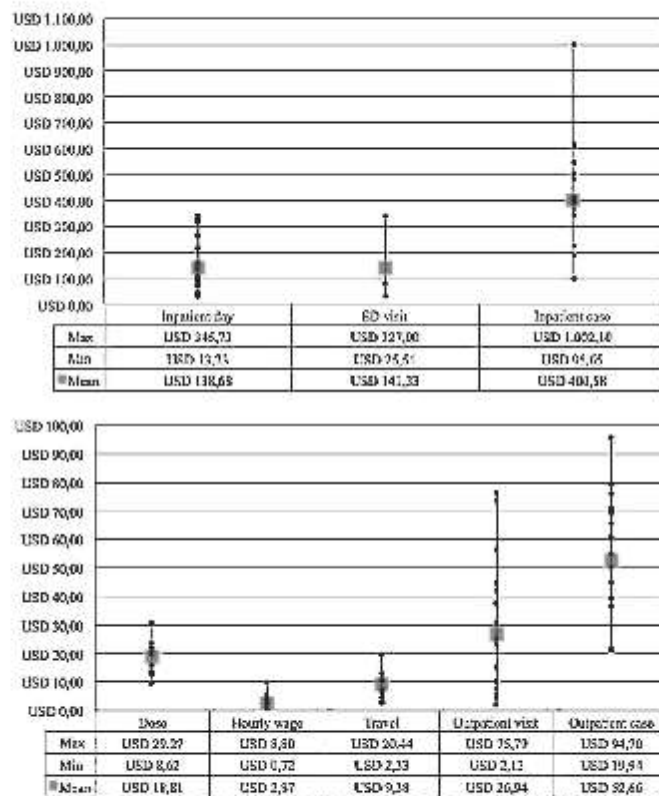


Fig. 2. Variation in unit costs for each cost category across studies of costs related to rotavirus disease in Latin America and the Caribbean (n = 17).

Table 4
Reported unit costs in studies on rotavirus disease in Latin America; original currency adjusted for inflation and converted to 2010 U.S. dollars.

Country (GDP per capita: 2010 PPP)	Study perspective	Reference	Currency/Year	Cost per dose ^a	Cost per inpatient day ^a	Cost per outpatient visit ^a	Cost per ED visit ^{a,b}	Daily wage ^a	Cost per travel ^a	Cost per case ^a	
										Inpatient	Outpatient
Argentina (15,530)	Societal	Rhodesham R et al., 2007 [45]	2003 US dollars	12.5 [28.27]	36.67 ^c [62.86]	5.62 [13.16]	N/A	0.07 [2.04]	N/R	181.80 [425.84]	15.85 [27.11]
Bolivia (4540)	Health care system	Smith KR et al., 2011 [42]	US dollars (year not stated)	3.5–24.5 ^d	260.57 ^d	N/R	16.88 ^d	N/A	N/A	N/R	N/R
	Societal and local government	Kim SY et al., 2010 [44]	2005 international dollars	3.33–8.33 ^e	N/R	N/R	N/A	3.82 [8.80]	3.96 [12.36]	N/R	N/R
Brazil (10,630)	Societal	Rhodesham R et al., 2007 [45]	2003 US dollars	12.5 [28.53]	35.07 ^c [54.86]	5.39 [8.40]	N/A	1.58 [2.47]	N/R	171.04 [267.57]	16.30 [30.04]
	Societal	PC et al., 2008 [32]	2004 Brazilian reais	18.6 [14.57]	N/R	N/A	N/R	N/R	N/R	736.36 [576.01]	64.10 [50.22]
	Societal	Comenda D et al., 2008a [31]	2003 US dollars	7.5 [11.73]	N/R	5.39 [8.40]	N/A	1.45 [2.37]	1.46 [2.33]	205.95 [221.71]	36.71 [62.12]
	Hospital	Souza CPN et al., 2009 [37]	2008 Brazilian reais	N/A	234.0 ^c [140.17]	N/A	N/A	N/A	N/A	858.4 [500.68]	N/A
	Health care system and household	Comendant C et al., 2010 [30]	US dollars (year not stated)	N/A	271.10–323.65 ^d	1.05 ^d	N/A	N/A	N/A	N/R	N/R
Chile (13,800)	Health care system	Comenda D et al., 2006 [38]	2003 US dollars	12.5 [20.71]	55.13 [61.26]	14.01 [22.21]	N/A	N/A	N/A	165.27 [273.68]	22.80 [54.21]
		Comenda D et al., 2006 [38]	(Public sector)	12.5 [20.71]	201.61 [234.08]	24.96 [40.68]	N/A	N/A	N/A	604.84 [1002.10]	44.54 [73.78]
	Hospital	Delgado M et al., 2006 [37]	2005 US dollars	N/A	46.0 ^c [74.76]	N/A	15.7 [25.51]	N/A	N/A	274.0 [448.54]	N/A
	Societal	Rhodesham R et al., 2007 [45]	2003 US dollars	12.5 [30.71]	40.70 ^c [66.10]	14.01 [22.22]	N/A	2.11 [3.50]	N/R	196.36 [325.26]	42.30 [70.08]
Colombia (8000)	Societal	De la Hoz F et al., 2010 [42]	2003 US dollars	5.6–7.5 [11.84–17.76]	N/R	12.5 [20.68]	28.8 [76.57]	N/R	N/R	N/R	N/R
Ecuador (not available)	Societal and local government	Kim SY et al., 2010 [44]	2005 international dollars	3.33–8.33 ^e	N/R	N/R	N/A	1.83 [2.37]	3.86 [470]	N/R	N/R

M.L.S. Fernandes et al. / *Vaccine* 31 (2013) 1265–127

Author's personal copy

Dominican Republic (6700)	Societal	Rheingans R et al. 2007 [45]	2003 US dollars	12.5 [25.87]	16.64* [26.24]	4.49 [7.88]	N/A	0.71 [1.25]	N/R	79.81 [140.42]	13.86 [22.85]
Guyana (2530)	Societal and local government	Kim SY et al. 2010 [44]	2005 International dollars	3.33–8.33*	N/R	N/R	N/A	1.07 [1.66]	3.86 [6.14]	N/R	N/R
Haiti (7100)	Societal and local government	Kim SY et al. 2010 [44]	2005 International dollars	3.33–8.33*	N/R	N/R	N/A	1.14 [2.02]	11.51 [20.44]	N/R	N/R
Honduras (1730)	Societal	Comabella D et al. 2006 [40]	2003 US dollars	12.5 [26.27]	30.70 [71.88]	5.81 [12.68]	N/A	0.53 [1.24]	N/R	125.18 [262.02]	25.87 [60.81]
	Societal	Rheingans R et al. 2007 [45]	2003 US dollars	12.5 [26.27]	24.39* [57.04]	5.81 [12.68]	N/A	0.53 [1.24]	N/R	125.18 [262.08]	25.87 [60.81]
	Societal and local government	Kim SY et al. 2010 [44]	2005 International dollars	3.33–8.33*	N/R	N/R	N/A	1.26 [2.84]	3.86 [6.22]	N/R	N/R
Mexico (15,810)	Societal	Rheingans R et al. 2007 [45]	2003 US dollars	12.5 [26.23]	50.88* [82.40]	13.30 [21.52]	N/A	1.86 [3.01]	N/R	215.88 [348.22]	30.26 [62.56]
	Health care system	Valencia-Mendoza A et al. 2008 [26]	2006 US dollars	14.50 [22.67]	222.55 [345.73]	25.85 [55.68]	N/A	N/A	N/A	N/R	N/R
	Health care system	Comabella D et al. 2008 [26]	2007 US dollars	8.0 [122.4]	62.13 [88.02]	27.23 [42.25]	N/A	N/A	N/A	211.0 [325.84]	27.80 [42.88]
	Hospital	Granado-García V et al. 2000 [27]	2004 US dollars	N/A	312 [127.00]	49 [75.78]	212 [307.80]	N/A	N/A	926 [1447.71]	
	Health care system	Granado-García V et al. 2011 [28]	2006 US dollars	N/A	167.84 [260.00]	47.8 [73.02]	N/A	N/R	N/R	N/R	N/R
Nicaragua (2610)	Societal and local government	Kim SY et al. 2010 [44]	2005 International dollars	3.33–8.33*	N/R	N/R	N/A	1.54 [4.08]	3.86 [10.44]	N/R	N/R
Panama (12,840)	Societal	Rheingans R et al. 2007 [45]	2003 US dollars	12.5 [28.65]	53.89* [121.47]	15.88 [36.48]	N/A	2.10 [4.81]	N/R	214.92 [402.58]	41.32 [84.78]
	Societal	Comabella D et al. 2008 [43]	2003 US dollars	8.0 [18.34]	66.61 [132.67]	15.88 [36.48]	N/A	2.10 [4.81]	N/R	217.85 [408.52]	41.32 [84.78]

M. S. T. A. B. M. et al. / Vaccine 31 (2013) 565–577

C33

Author's personal copy

CM

Table 4 (Continued)

Country (GDP per capita: 2010 PPP)	Study perspective	Reference	Currency/Year	Cost per dose ^a	Cost per inpatient day ^a	Cost per outpatient visit ^a	Cost per ED visit ^{a,b}	Hourly wage ^c	Cost per travel ^d	Cost per case ^e	
										Inpatient	Outpatient
Peru (9940)	Health care system	Shenkin et al. 2001 [34]	US dollars (year not stated)	N/R	53.51 ^a	12.02 ^a	N/A	N/A	N/A	N/R	N/R
	Local government and household	Vera et al. 2005 [20]	2002 Peruvian Nuevo Sol	N/A	N/R	N/R	N/R	N/R	N/R	17.8 [7.57]	
	Health care system and household	Clark AD et al. 2009 [29]	2006 US dollars	8.0 [6.00]	70.99 [70.99]	3.27 [1.98]	N/A	N/A	N/A	N/R	N/R
		Clark AD et al. 2009 [29]			187.72 [211.23]	1.89 [2.13]	N/A	N/A	N/A	N/R	N/R
		Clark AD et al. 2009 [29]			294.08 [219.66]	5.20 [5.96]	N/A	N/A	N/A	N/R	N/R
Venezuela (11,890)	Societal	Comenda et al. 2006 [36]	2003 US dollars	12.5 [8.62]	30.47 [21.01]	5.48 [3.78]	N/A	1.05 [07.2]	N/R	138.7 [95.85]	38.42 [18.94]
	Societal	Rhodes et al. 2007 [45]	2003 US dollars	12.5 [8.62]	30.47 [21.01]	5.48 [3.78]	N/A	1.05 [07.2]	N/R	138.7 [95.85]	38.42 [18.94]
Bolivia, Cuba, Guyana, Haiti, Honduras, Nicaragua (N/A)	Health care system	Atherty et al. 2009 [46]	2007 US dollars	1.25–7.00 ^a	30.60 ^a	8.03 ^a	N/A	N/A	N/A	N/R	N/R

N/R: not reported; N/A: not applicable; ED: emergency room.

^a Top figure is original currency, converted value (to 2010 PPP) is in brackets.^b When emergency department/room setting was clearly mentioned, the costs were aggregated in this category.^c Tests not included in the reported daily fee.^d Costs were not converted into 2010 PPP due to the lack of currency year data.^e Costs were not converted into 2010 PPP due to the lack of country-specific unit costs (only aggregated for the groups of countries).

M.L.S. Fernandes et al. / Vaccine 38 (2020) 1265–1277

Table 5
Comparative analysis of unit cost estimates provided in the included studies on *enterovirus disease* in Latin America and the Caribbean, according to selected criteria for study grouping.

Grouping criteria	Categories	n	Vaccine dose ^a		Inpatient day ^a		Outpatient visit ^a		ED visit ^a		Hourly wage ^a		Travel ^a		Inpatient		Outpatient	
			Cost	n	Cost	n	Cost	n	Cost	n	Cost	n	Cost	n	Cost	n	Cost	n
All studies	N/A	31	18.8 [8.6–29.3]	15	138.7 [13.7–345.7]	22	26.9 [2.1–75.8]	17	141.3 [25.5–327.9]	3	2.9 [0.7–8.8]	15	9.4 [2.3–20.4]	7	400.6 [95.6–1002.1]	16	52.7 [19.9–94.7]	13
Country income	UMI	24	18.1 [8.6–29.3]	14	146.1 [13.7–345.7]	20	27.8 [2.1–75.8]	16	141.3 [25.5–327.9]	3	2.5 [0.7–4.8]	9	3.5 [2.3–4.7]	2	407.7 [95.6–1002.1]	15	52 [19.9–94.7]	12
	LMI	7	N/A	1	64.5 [29.3–293]	2	N/A	1	N/A	0	3.5 [1.2–8.8]	6	11.7 [6.1–20.4]	5	N/A	1	N/A	1
Study perspective	Societal	20	19.7 [8.6–29.3]	11	69.7 [13.7–152.7]	11	16.8 [3.6–36.4]	8	N/A	1	2.9 [0.7–8.8]	15	9.4 [2.3–20.4]	7	344.4 [95.6–576.9]	11	51.2 [19.9–94.7]	10
	Health care system	8	16.3 [9–22.7]	4	217.7 [79.9–345.7]	8	31 [2.1–73.0]	8	N/A	0	N/A	0	N/A	0	537.3 [273.8–1002.1]	3	57.7 [42.9–73.8]	3
	Hospital	3	N/A	0	180.9 [74.2–327.9]	3	73.8 [7.6–75.8]	1	176.7 [25.5–327.9]	2	N/A	0	N/A	0	504.6 [448.5–560.7]	2	N/A	0
Type of data source	Primary	4	15.8 [9–22.7]	2	226.5 [74.2–345.7]	6	28.7 [2.1–75.8]	5	176.7 [25.5–327.9]	2	N/A	0	N/A	0	448.5 [448.5–448.5]	1	N/A	0
	Secondary	12	19.2 [8.6–29.3]	4	155.3 [21.0–334.0]	6	30.9 [3.6–73.0]	5	N/A	0	3 [0.7–8.8]	8	10.6 [4.7–20.4]	6	432.9 [95.6–1002.1]	5	52.7 [19.9–73.8]	4
	Both	12	19.3 [11.7–29.3]	9	68.9 [13.7–121.5]	9	22.9 [7.9–43.3]	7	70.6 [70.5–70.5]	1	2.8 [1.2–4.8]	7	2.3 [2.3–2.3]	1	359.5 [140.4–576.9]	9	52.6 [22.9–94.7]	9

^a Top figure is average unit cost among studies reporting each parameter component; minimum and maximum values are in brackets.

estimates based primarily on expert opinion. The cost components for which most data were available were cost per inpatient day (22 estimates) and outpatient visits (17 estimates). Emergency department visits were underrepresented, with only three estimates. The magnitude of the variation observed in each cost category is presented in Fig. 2. Six outliers (defined as any estimate that is more than two standard deviations away from the mean) were identified: cost per travel of US\$ 20.44 in Haiti [44]; hourly wage of US\$ 8.80 in Bolivia [44]; cost per inpatient case of US\$ 1002.10 in the private sector in Chile [38]; cost per emergency department visit and outpatient visit of US\$ 327.90 and US\$ 75.79, respectively, in Mexico [27]; and cost per outpatient visit of US\$ 75.79 in Mexico [28].

The data presented in Table 5, based on selected criteria for study type, do not reveal strong trends or provide an explanation for the variation in cost categories observed. For some cost categories in the country income group there were not sufficient data to allow more reliable inferences. Even so, it is interesting to note that the available estimates of health care system related costs (such as vaccine dose, inpatient day, outpatient visits, etc.) are generally higher for upper-middle-income countries while for hourly wage and travel expenses the estimates for lower-middle-income countries are markedly higher. The analysis regarding study perspective did not show a consistent trend across cost categories, but it draws attention to the fact that both the costs per inpatient and outpatient case were higher in the health care system perspective as compared to the societal perspective, which is an unexpected finding. No particular insight could be derived from the analysis of cost categories according to the type of data source.

4. Discussion

High quality cost estimation is essential to ensure the validity of cost-effectiveness analysis of health technologies. The rigorous selection of data sources for both resource utilization and unit costs is mandatory to provide an adequate overview of future costs associated with the adoption of health interventions. This systematic review sought to find studies conducting cost estimation for rotavirus-related events and interventions within the Latin America and Caribbean region, and identified 21 individual studies that met certain criteria for description of methods and sources.

The methods employed in each study varied broadly but most were based on retrospective administrative database analysis, hospital-based surveillance studies, physician and parent interviews, and local/regional literature review (for resource utilization data). The combination of multiple methods and sources was a common finding in this review. One source of cost data identified in multiple studies ($n = 6$) was the World Health Organization's "Choosing Interventions that Are Cost Effective" (WHO-CHOICE), which provides resource consumption and cost and price estimates to be used in cost-effectiveness analysis of interventions targeting 21 different diseases and their risk factors [8].

In general, the cost-effectiveness analyses in this review employed epidemiological data to calculate the number of rotavirus-related events (hospitalizations, outpatient visits, and deaths). They then used different sources of unit costs to calculate the overall disease burden by multiplying the number of events by their costs (both direct and indirect). The same method is used by the three COI studies which estimated costs based on literature review [28,33,34]. The other four COI studies collected data directly from patients and/or caregivers, usually in a hospital-based approach (patients were selected during their inpatient stay). Only one of the studies used a household-based survey, a data collection method that can capture data from the full spectrum of disease severity (including mild cases that do not seek medical care), since

hospital-based studies usually enroll only more severe patients [35].

All studies assessing productivity loss adopted the human-capital approach, which calculates indirect costs by multiplying the self-evaluated work time losses and monetizes them using self-reported or setting-specific average wages. Among the 21 studies included in this systematic review, only two of them [32,42] used self-reported wages to monetize the loss of paid work time. This underscores our conclusion that national or regional average wages are the most common source of data used to monetize the productivity loss due to rotavirus infections in the LAC region.

Among rotavirus indirect cost studies, most investigators assumed local female average wages as reference values for indirect costs (assuming that rotavirus patients are usually cared for by female caregivers). It was not possible to find any study that included long-term productivity losses (due to death or permanent disability of the sick child). A potential explanation for this finding is that most cost-of-illness estimations are conducted in conjunction with cost-effectiveness analysis using DALYs as primary outcomes for effectiveness. Since long-term disabilities and deaths (potentially leading to long-term productivity losses) are already accounted for in DALYs, including those events in the cost estimation could lead to double counting the same events accounted for in both the numerator and denominator of the incremental cost-effectiveness ratio, as discussed by Johannesson [49] and Brouwer et al. [50] for the cost per quality-adjusted life year (QALY) analysis which includes indirect costs in the cost estimation.

Although all studies were conducted in the same geographic region between 2001 and 2011, they cannot be considered comparable because of significant differences in terms of methods, data sources, and study perspectives. Even when similar methods are employed, country-specific characteristics (particularly health care system organization and funding) could raise important concerns about comparability among costs reported for each country. Some studies were conducted in the same country in different time periods and found quite diverse costs per event (as previously mentioned for Brazil and Mexico, for example). For this reason, unit costs were extracted from the original studies and summarized to provide an overview of the studies' findings. This allowed an assessment of, and possible explanation for, the observed variation in these estimates. This review did not reveal any strong trends in the difference in costs across similar studies, and it is possible to affirm that country income, study perspective, and type of data source were not consistently linked to the variation in unit costs. There were some unexpected findings, particularly the higher hourly wage and travel-related expenses found in lower-middle-income countries and the lower cost per case (both inpatient and outpatient) in studies conducted under the societal perspective. In a similar manner, outliers were not systematically found in any particular subgroup of studies.

The findings of this review could not indicate a particular method of cost estimation that is predominantly employed in rotavirus cost-of-illness studies within the LAC region. However, it seems reasonable to assert that the most commonly used methods are based on retrospective analysis of administrative databases, hospital-based surveillance studies (usually employed to collect data on direct medical costs), and small studies designed to collect data about indirect and direct non-medical costs using patients and their relatives as the primary source of data. A marked diversity in methods and data sources was observed and a particular tendency in the selection of methods was difficult to identify. The literature regarding cost-of-illness studies commonly proposes that micro-costing methodology and prospective primary data collection under the societal perspective generate more accurate and comprehensive cost estimates [51]. If these aspects are considered best practice in cost-of-illness studies, none of the studies

included in this review could fulfill simultaneously all the quality criteria. Most of the studies collecting primary cost data were conducted under the health care system perspective and/or were cross-sectional or retrospective.

Future research might address the use of similar protocols for cost estimation (study design, perspective, source of data, etc.) concurrently in Latin American and Caribbean countries (or even different settings within the same country), in order to systematically assess the comparability and transferability of disease-related costs across the region.

5. Conclusion

Rotavirus-associated costs were assessed in 21 studies across Latin American and Caribbean countries, the majority of them in conjunction with economic evaluations of vaccination programs. Methods are broadly different among the studies but administrative databases seem to be the most employed source of data. Primary data collection is a common strategy for indirect and direct non-medical costs assessment. The results of cost estimations performed in COI studies vary but it was not possible to provide a reasonable explanation for the observed variation. These findings reinforce the need for rigorous selection of the sources of resource consumption and cost data to be employed in local cost-effectiveness analysis. Furthermore, the standardization of methods employed in COI studies can favorably affect the comparability and transferability of cost data across countries and even within different local settings.

Acknowledgement

The authors acknowledge the grant provided by the Pan American Health Organization (PAHO) in support of this review.

Conflict of interest: The authors declare that they have no competing interests that could inappropriately influence this study.

References

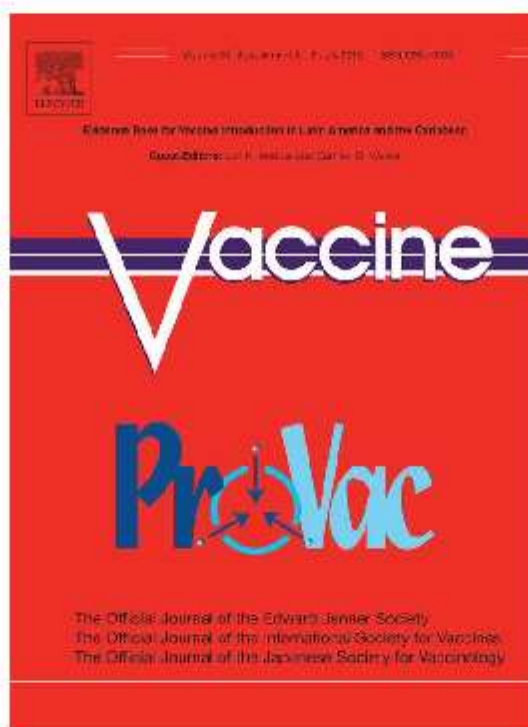
- [1] Snyder JD, Merson MH. The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull World Health Organ* 1982;60(4):605–13.
- [2] Bern C, Martinez J, de Zoysa I, Glass RI. The magnitude of the global problem of diarrhoeal disease: a ten-year update. *Bull World Health Organ* 1992;70(6):705–14.
- [3] Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis* 2003;9(5):565–72.
- [4] Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn J, Rudan I, Bassani D, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet* 2010; 375:1969–87.
- [5] Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Steele AD, Dougue J, Parashar UD. WHO-coordinated Global Rotavirus Surveillance Network 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(2):136–41 (Epub 2011 Oct 24).
- [6] World Health Organization. Rotavirus vaccines: an update. *Wkly Epidemiol Rec* 2009;84(51):533–40.
- [7] Jauregui B, Sinha A, Clark AD, Bolanos BM, Resch S, Toscano CM, et al. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac Initiative. *Vaccine* 2011;29(5):1099–106.
- [8] World Health Organization (WHO). WHO-CHOICE [Internet]. WHO-CHOICE Initiative. Available from: <http://www.who.int/choice/en/>; 2012 [cited 13.03.12].
- [9] Rice DH. Estimating the costs of illness. *Am J Public Health* 1967;58:424–40.
- [10] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ* 2009;339:b2700.
- [11] Index Mundi Inflation rate (consumer prices) – Historical Data Graphs per Year [Internet]. Index Mundi. Available from: <http://www.indexmundi.com/g.aspx?v=71&c=us&l=en>; 2012 [cited 14.05.12].

- [12] The World Bank. PPP conversion factor, GDP (LCU per international \$) [Data] Table [Internet]. The World Bank. Available from: <http://data.worldbank.org/indicator/PY.NUS.PPP>; 2012 [cited 14.05.12].
- [13] Balt K, Fox-Rushby J, Castillo-Riquelme M. The costs, effects and cost-effectiveness of strategies to increase coverage of routine immunizations in low- and middle-income countries: systematic review of the grey literature. *Bull World Health Organ* 2004;82(9):689–96.
- [14] de Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Andrus JK, de Filippis AMB, Genisch J, Matus CR, et al. Sentinel hospital surveillance for rotavirus in Latin American and Caribbean countries. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl.): S131–9.
- [15] de Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Sanwogou N, Ruiz-Matus C, Tambini G, Andrus JK. Progress in the introduction of the rotavirus vaccine in Latin America and the Caribbean: four years of accumulated experience. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30(Suppl. 1): S61–6.
- [16] Gómez J, Nates S, Castagnaro NRD, Espul C, Borsari A, Glass RI. En anticipación de una vacuna antirrotavirus: revisión de estudios epidemiológicos sobre la diarrea por rotavirus en la Argentina. *Rev Panam Salud Publica* 1998;3(6):375–84.
- [17] Linhares AC, Bresee JS. Rotavirus vaccines and vaccination in Latin America. *Rev Panam Salud Publica* 2000;8(5):305–31.
- [18] Postma MJ, Jit M, Rozenbaum MH, Slanderaert B, Tu H-A, Houtibessy RCW. Comparative review of three cost-effectiveness models for rotavirus vaccines in national immunization programs: a generic approach applied to various regions in the world. *BMC Med* 2011;9(1):84.
- [19] World Health Organization. Guidelines for estimating the economic burden of diarrhoeal disease with focus on assessing the costs of rotavirus diarrhoea. Geneva: WHO; 2005.
- [20] Kim SY, Sweet S, Chang J, Goldie SJ. Comparative evaluation of the potential impact of rotavirus versus HPV vaccination in GAVI-eligible countries: a preliminary analysis focused on the relative disease burden. *BMC Infect Dis* 2011;11:174.
- [21] Constenla D, Perez-Schael I, Rheingans RD, Antil L, Salas H, Yarzabal JP. Evaluación del impacto económico de la vacuna antirrotavírica en Venezuela. *Rev Bol Ped* 2007;46(1):12–23.
- [22] Rheingans RD, Constenla D, Antil L, Innis BL, Breuer T. Potential cost-effectiveness of vaccination for rotavirus gastroenteritis in eight Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica* 2007;23(4):205–16.
- [23] López Sousa M, Bouzón Alejandro M, Martínón-Torres F. Rotavirus y sus costes indirectos. *An Pediatr (Barc)* 2008;69(1):89.
- [24] Ricart EP, Beluruz JMI, Haja P. Gastroenteritis aguda: coste de una causa de ingreso potencialmente evitable. *An Pediatr (Barc)* 2007;67(4):368–73.
- [25] Vargas BM. Evaluación y evidencia para la vacunación contra rotavirus y vacunación contra *Streptococcus pneumoniae* en Costa Rica. *Rev Costarricense Salud Pública* 2006;15(29):66–76.
- [26] Constenla D, Velázquez FR, Rheingans RD, Antil L, Cervantes Y. Economic impact of a rotavirus vaccination program in Mexico. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25(6):481–90.
- [27] Granados-García V, Velázquez-Castillo R, Gantúño-Espinoza J, Torres-López J, Muñoz-Hernández O. Resource utilization and costs of treating severe rotavirus diarrhea in young Mexican children from the health care provider perspective. *Rev Invest Clin* 2009;61(1):18–25.
- [28] Granados-García V, Velázquez FR, Salmerón J, Homedes N, Salinas-Escudero G, Morales-Cisneros G. Burden of disease and costs of treating rotavirus diarrhea in Mexican children for the period 2001–2006. *Vaccine* 2011;29(38): 6712–9.
- [29] Valencia-Mendoza A, Bertozzi SM, Gutierrez J-P, Itzler R. Cost-effectiveness of introducing a rotavirus vaccine in developing countries: the case of Mexico. *BMC Infect Dis* 2008;8:1–13.
- [30] Centenari C, Gurgel RQ, Bolhland AK, Oliveira DMP, Faragher B, Cuevas LE. Rotavirus vaccination in northeast Brazil: a laudable intervention, but can it lead to cost-savings? *Vaccine* 2010;28(25):4162–8.
- [31] Constenla DO, Linhares AC, Rheingans RD, Antil LR, Waldman EA, Silva LJ. Economic impact of a rotavirus vaccine in Brazil. *J Health Popul Nutr* 2008;26(4):388–96.
- [32] de Soárez PC, Valentim J, Sartori AMC, Novais HMD. Cost-effectiveness analysis of routine rotavirus vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2008;23(4):221–30.
- [33] Souza CPR, Araújo DV. Rotaviruses hospitalization cost analysis and nitazoxanide treatment impact. *Rev Panam Infectol* 2009;11(1):33–7.
- [34] Ehrenkrantz P, Lanata CF, Penny ME, Salazar-Lindo E, Glass RI. Rotavirus diarrhea disease burden in Peru: the need for a rotavirus vaccine and its potential cost savings. *Rev Panam Salud Publica* 2001;10(4):240–8.
- [35] Vera JCA. La carga económica de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de tres años en localidades de la sierra y selva del Perú. *Rev Fac Cienc Ecol Univ Nac Mayor de San Marcos* 2005;10(28):71–84.
- [36] Clark AD, Walker DG, Mosquera NR, Penny ME, Lanata CF, Fox-Rushby J, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Peru. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl. 1):S114–24.
- [37] Delplano ML, Riquelme RJ, Casado FMC, Alvarez HX. Clinical features and costs of rotavirus gastroenteritis in infants: community versus nosocomially acquired infection. *Rev Chil Infectol* 2006;23(1):35–42.
- [38] Constenla D, O'Ryan M, Navarrete MS, Antil L, Rheingans RD. Evaluación de costo-efectividad de la vacuna anti-rotavirus en Chile. *Rev Méd Chile* 2006;134(6):679–88.
- [39] Constenla D, Pérez-Schael I, Rheingans RD, Antil L, Salas H, Yarzabal P. Evaluación del impacto económico de la vacuna antirrotavírica en Venezuela. *Rev Panam Salud Publica* 2006;20(4):213–22.
- [40] Constenla D, Rivera M, Rheingans RD, Antil L, Vázquez ML. Evaluación económica de una eventual incorporación de la vacuna anti-rotavirus en el calendario de vacunación infantil en Honduras. *Rev Med Hondur* 2006;74: 19–29.
- [41] Constenla D, Ortega-Barra E, Rheingans RD, Antil L, Sáez-Llorens X. Impacto económico de la vacuna antirrotavirus en Panamá. *An Pediatr (Barc)* 2008;68(2):128–35.
- [42] De la Hoz F, Alvis N, Narváez J, Cediñ N, Gamboa O, Velandia M. Potential epidemiological and economical impact of two rotavirus vaccines in Colombia. *Vaccine* 2010;28(22):3856–64.
- [43] Smith ER, Rowlinson EE, Iniguez V, Etienne KA, Rivera R, Mamani N, et al. Cost-effectiveness of rotavirus vaccination in Bolivia from the state perspective. *Vaccine* 2011;29(38):6704–11.
- [44] Kim SY, Sweet S, Slichter D, Goldie SJ. Health and economic impact of rotavirus vaccination in GAVI-eligible countries. *BMC Public Health* 2010;10:253.
- [45] Rheingans RD, Constenla D, Antil L, Innis BL, Breuer T. Economic and health burden of rotavirus gastroenteritis for the 2003 birth cohort in eight Latin American and Caribbean countries. *Rev Panam Salud Publica* 2007;21(4):192–204.
- [46] Attherly D, Drethelbis R, Parashar UD, Levin C, Wecker J, Rheingans RD. Rotavirus vaccination: cost-effectiveness and impact on child mortality in developing countries. *J Infect Dis* 2009;200(Suppl. 1):S28–38.
- [47] Knies S, Severens JL, Ament AJHA, Evers SMAA. The transferability of valuing lost productivity across jurisdictions. Differences between national pharmacoeconomic guidelines. *Value Health* 2010;13(5):519–27.
- [48] Mattke S, Balakrishnan A, Bergamo G, Newberry SJ. A review of methods to measure health-related productivity loss. *Am J Manag Care* 2007;13(4):211–7.
- [49] Johannesson M. Avoiding double-counting in pharmacoeconomic studies. *Pharmacoeconomics* 1997;11:385–8.
- [50] Brouwer WB, Koopmanschap MA, Rutten FF. Productivity costs in cost-effectiveness analysis: numerator or denominator: a further discussion. *Health Econ* 1997;8(5):511–4.
- [51] Drummond MF, Schulpher M. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.

2.2. Artigo 2 - Systematic review of pneumococcal disease costs and productivity loss studies in Latin America and the Caribbean” (Artigo publicado)

Neste artigo, o objetivo principal foi revisar sistematicamente estudos de custo da doença e perda de produtividade associados à infecção por rotavírus conduzidos em países da América Latina e Caribe. Foram aplicados os métodos usuais de revisão sistemática e a análise dos achados foi conduzida conforme as propostas debatidas na Introdução desta tese.

Provided for non-commercial research and education use.
Not for reproduction, distribution or commercial use.



This article appeared in a journal published by Elsevier. The attached copy is furnished to the author for internal non-commercial research and education use, including for instruction at the authors institution and sharing with colleagues.

Other uses, including reproduction and distribution, or selling or licensing copies, or posting to personal, institutional or third party websites are prohibited.

In most cases authors are permitted to post their version of the article (e.g. in Word or Tex form) to their personal website or institutional repository. Authors requiring further information regarding Elsevier's archiving and manuscript policies are encouraged to visit:

<http://www.elsevier.com/authorsrights>



Review

Systematic review of pneumococcal disease costs and productivity loss studies in Latin America and the Caribbean

Luciana Bahia^{a,*}, Cristiana M. Toscano^b, Maíra Libertad Soligo Takemoto^a, Denizar Vianna Araujo^a^a State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil^b Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 May 2012

Received in revised form 31 January 2013

Accepted 8 May 2013

Keywords:

Systematic review

Pneumococcal disease

Cost-of-illness

Productivity loss

Latin America

ABSTRACT

Background: Pneumococcal disease is an important cause of morbidity and mortality associated with significant economic burden for healthcare systems and society.

Objectives: To systematically review pneumococcal disease cost of illness and productivity loss studies in the Latin America and Caribbean (LAC) region.

Methods: A search of relevant databases was performed till November 2011. A broad and sensitive search strategy was used consisting of medical subject headings (MeSH) terms for pneumococcal disease, healthcare costs and productivity loss studies. No language restriction was applied. Only papers from LAC region and child population were analyzed. Additional exclusion criteria included duplicate studies, and insufficient information about methods.

Results: A total of 1241 citations were retrieved. After applying the exclusion criteria, only 16 studies remained for analysis. There were 4 papers from Brazil, 3 from Argentina, 2 from Colombia, 2 from Mexico, 1 from Uruguay, 1 from Chile, and 3 analyzing a group of LAC countries. Only 4 were cost-of-illness studies, 11 were cost-effectiveness studies of pneumococcal vaccine and 1 study of the pneumococcal burden of disease. Methods used for quantifying health resource utilization and costing methods varied significantly among studies, as well as data sources considered. Productivity losses were considered in 8 studies, all of which used the human capital approach method. Pneumococcal disease cost estimates varied significantly depending on the pneumococcal syndromes considered, methods used, study perspective and type of costs included.

Conclusion: This systematic review reinforced the importance of standardization of methods for cost studies that can allow comparison and reproducibility in other settings. These estimates can be useful for future economic analysis conducted to support the decision making process on the introduction of new vaccines in LAC. However, caution must be taken, as methodological aspects of studies will result in estimates with varying levels of accuracy and external validity.

© 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Contents

1. Introduction	C34
2. Methods	C34
2.1. Literature search	C34
2.2. Study selection	C34
2.3. Data extraction and analysis	C34
2.4. Currency units	C35
3. Results	C35
3.1. Study participants	C35
3.2. Study design	C37
3.3. Perspectives	C37

* Corresponding author at: Internal Medicine Department, State University of Rio de Janeiro, Biv. 28 de Setembro 77-3 andar-sala 320, Vila Isabel, 20551-030 Rio de Janeiro, RJ, Brazil. Tel.: +55 21 28688484/25124350; fax: +55 21 22740856.

E-mail addresses: lucianabahia@gmail.com (L. Bahia), ctoscano@terra.com.br (C.M. Toscano), milberdao@gmail.com (M.L.S. Takemoto), denizarvianna@gmail.com (D.V. Araujo).

0264-410X/\$ – see front matter © 2013 Elsevier Ltd. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.030>

3.4. Cost estimates	C37
3.5. Indirect costs	C37
4. Discussion	C41
5. Conclusion	C43
Acknowledgements	C43
References	C43

1. Introduction

Streptococcus pneumoniae is a leading cause of bacterial pneumonia, meningitis, and sepsis in children worldwide, and is responsible for approximately 11% of deaths in children under 5 years old [1]. Pneumococcal disease represents a significant economic burden for health care systems and society, constituting a public health priority.

The World Health Organization (WHO) recommends the introduction of pneumococcal conjugate vaccine into national immunization programs, especially in countries with high mortality rates in children under 5 years old [2]. It has been estimated that vaccination could prevent over half of all cases and deaths due to pneumococcal disease annually in the Latin America and Caribbean region (LAC) [3].

The introduction of new vaccines requires significant investment of resources and economic analyses are important to ascertain cost-effectiveness. Such analyses should take into account local epidemiological data; pneumococcal disease incidence; serotype distribution; vaccine efficacy; disease costs including costs of diagnosis, treatment and follow-up of cases; vaccine introduction program costs; and budget impact analysis. National decision makers are frequently constrained by the time and human resources needed to develop such economic analyses.

The Pan American Health Organization (PAHO) provides technical assistance for evidence-based decision making regarding new vaccine introduction in Latin America and the Caribbean, including development of economic analyses. PAHO's ProVac Initiative was launched in 2006 with the objective to promote and strengthen technical capacity in countries to perform economic analyses regarding vaccine introduction, and to make critical assessments of all factors involved in the decision-making process, including technical, logistical, and financial criteria [4].

Cost-of-illness (COI) studies aim to identify and measure the total costs attributable to a particular disease and can include both direct (medical and non-medical) and indirect costs (e.g., productivity losses). Depending on methods used, type of costs included, and syndromes considered, COI estimates can vary significantly.

To date, COI studies assessing pneumococcal diseases have been conducted in several countries, using various methodologies. This article aims to systematically review such studies conducted in the LAC region, assessing the methods used in each of the studies and analyzing results in light of the methodological approach used.

2. Methods

The authors followed the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) statement and checklist for undertaking and reporting this systematic review [5]. Fig. 1 depicts the flow of information throughout the review, including the number of records identified, articles excluded and the reasons for exclusions, and the final number of articles included in the final review.

2.1. Literature search

As an initial step, published studies, guidelines, and clinical trials were searched in relevant databases. These included the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL); Embase, a biomedical database; the MEDLINE database of the United States National Medical Library; the Latin American and Caribbean Health Sciences Literature database (LILACS); and the Economic Evaluation Database of the United Kingdom National Health Service (NHS EED). Searches for relevant dissertations and theses available in the database of Brazilian academic dissertations and theses ("Banco de Teses") were also conducted [6]. The date range for searches used November 2011 as the end date; there was no start date. No language restriction was applied. Search strategies were applied in English, Portuguese, and Spanish. The search strategy included a combination of free text terms and standardized terms from the medical subject headings (MeSH) for searches in English-language databases. For searches in LILACS, MeSH synonyms in Portuguese available in the "Descritores em Ciências da Saúde" (DeCS) database were used. MeSH terms used included: "Pneumococcal Infections", "Cost of illness", "Costs and Cost Analysis", "Absenteeism", "Indirect Costs", "Societal Costs", "Productivity Loss", "Work Impairment", and "Presenteeism".

2.2. Study selection

We considered the following inclusion criteria for studies in this systematic review: studies about economic evaluation or cost of illness, studies conducted in the LAC region, and studies assessing the economic burden of pneumococcal disease or the economic impact of pneumococcal vaccination programs. Studies conducted in countries outside the LAC region and in adult populations (18 years of age and older) were excluded from the analysis. All records retrieved in the literature search were initially screened by title and abstract. When eligibility for inclusion could not be determined after initial title/abstract review, full articles were obtained and independently reviewed by two reviewers. Duplicate studies were excluded. If eligibility was not consensual among reviewers, a third reviewer assessed the paper for final decision on inclusion.

2.3. Data extraction and analysis

Results were analyzed considering each study's methodological aspects. The following information was extracted into standardized data retrieval forms: author; publication year; country; target population; type of study (economic evaluation or cost-of-illness study); type of analysis (cost-effectiveness, cost-utility or cost-benefit analysis, when applicable); study perspective; type of costs included (direct, indirect, or both); sources of unit costs; source of health care resource utilization data (primary data collection, database analysis, expert panel, or modeling); time horizon; and results including currency and year. For productivity loss estimates, methods of cost estimation (human-capital or friction-cost approach) and monetizing method were assessed.

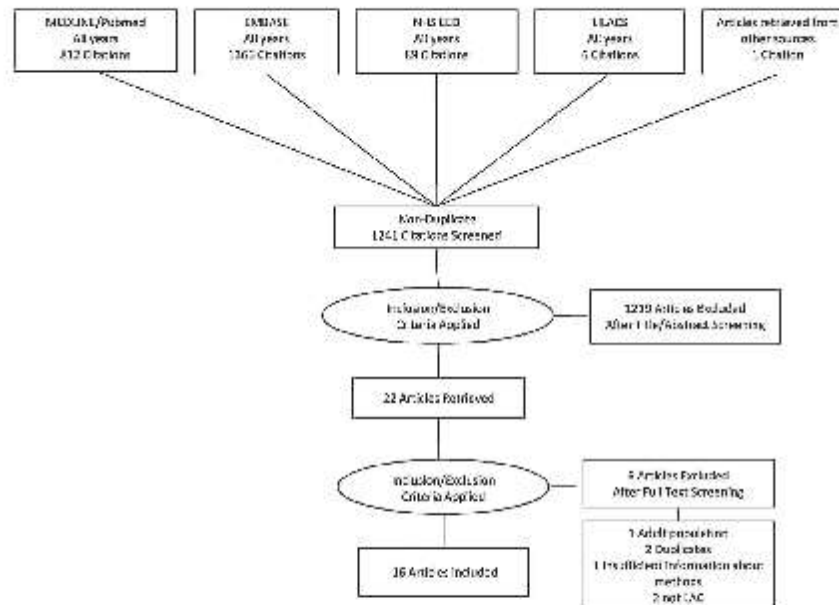


Fig. 1. Systematic review of pneumococcal disease costs and productivity loss studies in Latin America and Caribbean. PRISMA flowchart.

Study perspectives considered included the following: (a) societal perspective, in which all medical and non-medical direct costs, as well as indirect costs incurred by health systems, patients, and their families were included in the analysis; (b) public health system perspective, in which only direct costs incurred by the public health system were included in the analysis; and (c) private health system perspective, in which only costs reimbursed by health insurance companies (usually direct medical costs) were included in the analysis.

Direct medical costs considered in the hospital setting included medications, diagnostic tests, surgeries, health professional fees, physiotherapy, parenteral nutrition, blood products, and ambulance transportation. In the outpatient setting the costs included were medications, diagnostic tests, and health professional fees. Direct medical costs also included the cost of long-term treatment costs, cochlear implants and other procedure-related costs, special education, caregiver time, and rehabilitation.

Non-medical costs included costs of transportation of patients and caregivers to and from the health care facilities. Indirect costs were defined as costs related to productivity losses and were based on the number of days off work (for the parent or caregiver) and income lost due to pneumococcal disease.

Syndromes/outcomes included were acute otitis media (AOM), all-cause pneumonia, pneumococcal pneumonia, meningitis (with or without sequelae), bacteremia, sepsis, and invasive pneumococcal disease (pneumococcal meningitis and sepsis).

2.4. Currency units

Results are presented in both local currencies and US dollars, considering the year of the study. Official inflation rates of each country [7] and exchange rates for local currency to US dollars, considering the 2010 purchasing power parity (PPP), were used [8].

By establishing purchasing power equivalence, where one international dollar purchases the same quantity of goods and services in all countries, PPP conversions allow cross-country comparisons of economic aggregates on the basis of physical levels of output, free of price and exchange rate distortions.

3. Results

A total of 1241 records were initially retrieved from the databases of published studies, guidelines and clinical trials. After initial title/abstract screening, only 22 articles were retrieved to be read in full. An additional 6 articles were further excluded, resulting in 16 papers included in the final analysis (Fig. 1). These studies were published between 2005 and 2011.

There were four papers on Brazil [9–12], three on Argentina [13–15], two on Colombia [16,17], two on Mexico [18,19], one on Uruguay [20], one on Chile [21], and three that analyzed groups of LAC countries [22–24]. The main characteristics of these studies are described in Tables 1 and 2.

In addition, two theses were initially identified from the Brazilian “Banco de Teses” database. One was deleted as it was a narrative review of cost estimation methods for economic evaluation of vaccination programs. One thesis was included in the final analysis [11].

3.1. Study participants

Eight of the 16 studies assessed the economic impact of pneumococcal disease in children up to 5 years of age [9,10,12,15,20–24]. Different target age groups (2, 3, and 10 years old) were used in the remaining studies [11,13,14,16–19,21].

Cost-effectiveness studies ($n=11$) were conducted considering hypothetical birth cohorts [9,10,12,14,15,17–20,23,24], and

Table 1
Main characteristics of studies on pneumococcal disease costs and productivity loss in LAC

Author, year	Country	Currency/year of reported results	Study design	Target population	Study perspective	Disease outcomes/syndromes considered	Health resources utilization data sources
García NA, 2005 [16]	Colombia	2002 US dollars	COI (prospective)	138 pneumonia cases (64 bacterial, 64 viral) 0–2 years old	Public health care systems and societal	Pneumonia (bacterial and viral) (only hospitalizations)	Hospital databases (4 hospitals)
García NA, 2010 [17]	Colombia	2006 US dollars	CEA	Children with low birthweight 0–2 years old	Public health care systems	All-cause AOM, all-cause pneumonia, meningitis, and invasive pneumococcal diseases	Subit Institute report (physician and parent interviews) [1]
Costantini D, 2007 [22]	Brazil, Chile, Uruguay	2004 US dollars	CEI Hospital: retrospective (90%), prospective (10%); ambulatory: prospective (100%)	753 children (186 Brazil, 400 Chile, 167 Uruguay) 0–5 years old	Public health care systems	All-cause AOM, all-cause pneumonia, pneumococcal pneumonia, and pneumococcal meningitis	Prospective multi-center observational study; secondary databases
Costantini D, 2008 [23]	Brazil, Chile, Uruguay	2004 US dollars	CEA	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Societal	All-cause AOM, all-cause pneumonia, pneumococcal meningitis, and pneumococcal sepsis	Prospective multi-center observational study ^a ; secondary databases
Sinha A, 2008 [24]	All LAC countries	2005 US dollars	CEA	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Societal	All-cause AOM, all-cause pneumonia, pneumococcal meningitis, and pneumococcal sepsis	Physician interviews (10 LAC countries); interviews with parents of sick children; secondary databases
Veiga G, 2009 [9]	Brazil	2006 US dollars	CEA	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Public health care systems and societal	AOM with and without complications, pneumonia, pneumococcal sepsis, pneumococcal meningitis with or without disabilities	Physician interviews; WHO-CHIECI, Brazilian SBMs and MCHs
De Souza CFR, 2009 [10]	Brazil	2006 Brazilian reais	CEA	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Public health care systems	AOM, pneumonia, and invasive pneumococcal diseases	Medical records of 300 hospitalized patients in Ribeirão Preto city
Lacarenghi BR, 2010 [11]	Brazil	2009 Brazilian reais	COI (retrospective)	0–10 years	Public health care systems	Pneumococcal meningitis (only hospitalizations)	Medical records; secondary databases
Sartori AM, 2012 [12]	Brazil	2004 Brazilian reais	CEA	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Public and private health care systems and societal	AOM, pneumonia, pneumococcal sepsis, and pneumococcal meningitis	Secondary databases
Lago R, 2006 [31]	Chile	2006 US dollars	COI (prospective)	564 children with invasive diseases; 1466 children with pneumonia 0–25 months	Public and private health care systems	Pneumonia and invasive pneumococcal diseases	Medical records and parent interviews
Larrañe GG, 2010 [28]	Uruguay	2008 US dollars	CEA	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Public and private health care systems and societal	AOM, pneumonia, empyema, bacteremia-sepsis, meningitis without and with sequelae (neurologic and auditory)	Medical records of hospitalized patients; expert panel
Augustovski EA, 2006 [13]	Argentina	2006 US dollars	Random of the disease	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 10 years	Societal	AOM, pneumonia, meningitis, bacteremia, and long-term sequelae	Literature review, expert panels, and local health systems

^a Authors of Veiga et al. [9] CEA-CEI

Ciglio NTQ, 2010 [14]	Argentina	2007 US dollars	CEA	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 2 years	Public and private health care systems and societal	All-cause AOM, all-cause pneumonia, and invasive pneumococcal disease	Epidemiologic surveillance database, international literature, expert panel, and parent interviews
Uruñola A, 2011 [15]	Argentina	2008 US dollars	CEA	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 5 years	Public and private health care systems and Society	All-cause AOM, all-cause pneumonia, pneumococcal bacteremia/sepsis, and AOM, pneumonia, meningitis, and bacteraemia	Physician interviews (pediatricians, otolaryngologists and neurologists) Expert panel
Tahiri SE, 2010 [18]	Canada, Germany, Mexico, Norway	2008 Mexican pesos	CEA	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 10 years	Public health care system		
Murillo-Olivera E, 2011 [19]	Mexico	2010 US dollars	CEA	Annual hypothetical birth cohort, followed up to 2 years	Public health care system	All-cause AOM, all-cause pneumonia, meningitis, and bacteraemia	Secondary databases, cross-sectional study of nosocomial infection at a tertiary hospital ^d

LAC, Latin America and the Caribbean; COI, cost-of-illness; CEA, cost-effectiveness analysis of anti-pneumococcal vaccine; AOM, acute otitis media; HMO, health maintenance organizations; MCO, managed care organizations.

^a Based on previous observational study [22].

^b Acute otitis media.

^c Mexico data only.

^d Navarrete-Navarro S. Costos secundarios por infecciones nosocomiales en dos unidades pediátricas de cuidados intensivos. Salud Pública Mex 1998;41(Suppl. 1):S1–8.

cost-of-illness studies ($n=4$) considered actual child population estimates [11,16,21,22].

3.2. Study design

There were 4 cost-of-illness (COI) studies [11,16,21,22], 11 cost-effectiveness analyses (CEA) of pneumococcal vaccine introduction [9,10,12,14,15,17–20,23,24] and 1 burden of disease study [13]. Productivity losses were estimated in eight studies [9,12,14–16,20,23,24] and costs associated with long-term sequelae were included in five studies [9,10,13,14,20].

All COI studies included in this review were observational studies. Two used prospective data collection [16,21], one was a mix of prospective and retrospective data collection [22], and one used retrospective data collection based on the review of medical charts and interviews with parents [11]. Two studies included only inpatient costs [11,16].

All CEAs were based on modeling. None of them was conducted alongside a clinical trial or observational study specifically designed to assess both economic and clinical outcomes.

3.3. Perspectives

Regarding the analytic perspective, four studies considered the societal perspective [13,14,23,24], one considered both societal and public health care system perspectives [9], seven considered only the public health care system perspective [10,11,16–19,22], one considered both the public and private health care systems perspectives [21], and three considered public, private, and societal perspectives [12,15,20].

3.4. Cost estimates

Table 3 describes the direct costs of the pneumococcal infection as originally presented by authors and in 2010 US (international) dollars. The mean cost estimates of all studies is also presented. As expected, costs varied by syndrome (Fig. 2). Acute otitis media (AOM) was the event with lower costs, although in recurrent and/or complicated AOM cases that required surgical procedures and/or hospitalization, cost estimates increased 7–39 times compared to non-complicated cases [10,13]. In one study conducted in selected LAC countries, health care costs (e.g., 10% in Brazil and 84% in Chile) and out-of-pocket expenses (86% in Brazil and 15% in Chile) were factors that contributed to huge differences in AOM costs [22].

Costs for hospitalized pneumonia cases were approximately 6–8 times higher than cases managed as outpatients [13]. The highest costs reported were attributed to pneumococcal meningitis, with the estimated annual costs of long-term meningitis sequelae reaching 3–5 times the costs of acute meningitis [13].

The costs per hospitalization varied by type of health facility, with significantly higher costs in private facilities when compared to public health facilities [12,14,15,20,21]. One study reported that hospitalization costs were 80% higher in private facilities compared to public ones [14].

3.5. Indirect costs

The main methodological characteristics of studies on pneumococcal disease indirect costs are presented in Table 2. All indirect cost studies considered the human-capital approach (HCA), and most (6 out of 8) used average country wages to estimate the cost of each unit of paid work time [9,12,14,20,23,24]. Two studies collected primary data of self-reported wages [15,16]. One study included government benefits for patients with meningitis long-term sequelae (i.e., deafness and/or neuromotor disabilities as a result of meningitis) [9].

Table 2
Methodological characteristics of studies on pneumococcal disease costs and productivity loss in LAC, with indirect cost estimates

Author/year	Country	Collection of primary data	Absenteeism	Presenteeism	Inclusion of long-term losses	Methodological approach	Wage/income cost estimation	Productivity loss outcome
García NA, 2005 [10]	Colombia	Yes (n = 100)	Yes	No	No	HCA	Self-reported wage	Lost days of paid work + wage
Costaño D, 2008 [23]	Brazil, Chile, Uruguay	Yes (n = 60)	Yes	No	No	HCA	Country mean wage	Mean hours lost + mean wage
Sieita A, 2008 [24]	LAC region	Yes (n = 60)	Yes	No	No	HCA	Country mean wage	Mean hours lost + mean wage
Viçosa G, 2009 [9]	Brazil	Yes; experts	Yes	No	Yes ^a	HCA	Country minimum wage	Lost days of paid work + minimum wage
Sartori AM, 2012 [12]	Brazil	No; assumptions ^b	Yes	No	No	HCA	Country mean wage (women)	Inpatient days + daily wage; outpatients – 5 days for pneumonia and 1 day for AOM + daily wage
Larrañe GG, 2010 [28]	Uruguay	No; assumptions ^c	Yes	No	No	HCA	Country mean wage	Inpatient days + daily wage; outpatient visits + 2 × hourly wage
Giglio ND, 2006 [14]	Argentina	No; assumptions	Yes	No	No	HCA	Country mean wage	Inpatient days + 0.5 × daily wage; outpatient visits + 2 × hourly wage
Urtecho A, 2011 [15]	Argentina	Yes; secondary references ^d	Yes	No	No	HCA	Self-reported family income (divided by all the residents of the house)	Lost days of paid work + daily income

LAC, Latin America and Caribbean region; HCA, human-capital approach; AOM, acute otitis media.

^a Government benefits for disabled patients (separar).

^b Average length of stay in hospital retrieved from government databases and the clinical course of disease treated in an ambulatory setting.

^c Taking into account unemployment rates.

^d Based on a previous study of societal costs associated with hospitalizations due to acute respiratory infection in children in different public hospitals in Buenos Aires (Rosenstock I, et al. Carga de enfermedad y costos asociados a las internaciones por infección respiratoria aguda en niños. Arch Argent Pediatr 2007;105(1):5–11).

Table 3
Estimated direct costs by syndrome/disease outcomes, as originally presented and converted to 2010 US dollars.

Author/year	Country	Currency/year of reported results	Study perspective	Acute otitis media (original currency/2010 USD)	All-cause pneumonia (original currency/2010 USD)	Pneumococcal pneumonia (original currency/2010 USD)	Pneumococcal meningitis (original currency/2010 USD)	Bacteremia/sepsis (original currency/2010 USD)	Sequelae (costs per year) (original currency/2010 USD)
Guerrón NA, 2005 [16]	Colombia	2002 US dollars	Public health care system	NA	NA	Inpatient: 562/1544 Outpatient: 882/2417	NA	NA	NA
Guerrón NA, 2010 [17]	Colombia	2006 US dollars	Health care system	83/25.6	NA	NA	1303/2037	NA	NA
Costantini D, 2007 [22]	Brazil, Chile, Uruguay	2004 US dollars	Public health care system	Brazil: 20/22* Chile: 194/222* Uruguay: 217/248* 250/286*	Outpatient: Brazil: 75/83* Chile: 88/101* Uruguay: 237/252* 40/51*	Inpatient: Brazil: 27/430* Chile: 387/442* Uruguay: 348/3001* 257/2400*	Brazil: 1134/1268* Chile: 1340/1427* Uruguay: 538/6228* 558/640*	Brazil: 9380/1227* Chile: 1176/1348* Uruguay: 5730/5862* 5330/5688*	-
Costantini D, 2008 [23]				102/118*	88/101*	1147/1314* 1444/1654*	227/2662* 2467/2867*	2100/2406* 2230/2560*	
Sinha A, 2008 [24]	All LAC countries	2005 US dollars	Societal	83/60	Outpatient: 98/110 Inpatient: 949/1054	NA	1793/2008	1256/1408	NA
Veiga G, 2009 [9]	Brazil	2006 US dollars	Societal	10/28 Complicated: 83/177	Outpatient: 26/55 Inpatient: 511/1090	NA	882/2037	1736/2542	Auditory sequelae: 7389/14,804 Motor sequelae: 8352/16,023
De Souza CRP, 2009 [30]	Brazil	2008 Brazilian reais	Public health care system	10/12 Complicated: 715/400 to 1489/870*	NA	Outpatient: 58/28	14143/6278	3046/2000	Auditory sequelae: 77/56* Motor sequelae: 1549/3010
Lucarevski ER, 2010 [11]	Brazil	2009 Brazilian reais	Public health care system	NA	NA	NA	5686/2518	NA	NA
Sartori AM, 2012 [12]	Brazil	2004 Brazilian reais	Public and private health care systems and societal	17/13 Complicated: 257/205	NA	Outpatient: 29/20 Inpatient: 539/412	1123/886*	1125/886*	NA
Lugin R, 2009 [31]	Chile	2006 US dollars	Public health care system	NA	NA	Outpatient: 874/137 Inpatient: 740/81161* Complicated: 1669/3128*	2589/4061	Outpatient: 67/106 Inpatient: 429/973	NA
Larraín GG, 2010 [32]	Uruguay	2008 US dollars	Public and private health care systems	11/16	NA	Outpatient: 21/20 Inpatient: 777/1304 Complicated: 7409/18,524	1457/2871 Complicated: 3152/4478	Outpatient: 43/61 Inpatient: 223/232 Sepsis: 1425/1889	Auditory sequelae: 1867/2735 Neurologic sequelae: 5368/7913

L. Lucarevski et al. / Vaccine 31 (2013) 51–59

CRP

Table 2 (Continued)

Author/year	Country	Currency/year of reported results	Study perspective	Acute otitis media (original currency/2010 USD)	All-cause pneumonia (original currency/2010 USD)	Pneumococcal pneumonia (original currency/2010 USD)	Pneumococcal meningitis (original currency/2010 USD)	Bacteremia/sepsis (original currency/2010 USD)	Sequelae (cost per year) (original currency/2010 USD)
Augustovski DA, 132 2006	Argentina	2006 US dollars	Societal	4073 With surgery: 278/511	NA	883/1524 ^a	1251/2485	Outpatient: 72/124 Inpatient: 9252/1825	Auditory sequelae: 2709/4879 Motor sequelae: 6374/11728 Cerebral sequelae: 4024/8386 Neurologic sequelae: 21,946/37,251
Giglio NG, 2010 [14]	Argentina	2007 US dollars	Public and private health care systems and societal	2441	NA	104/180	1582/2740	173/268	NA
Ureña A, 2011 [15]	Argentina	2009 US dollars	Public and private health care systems	13/26 Recurrent: 85/77.1	NA	Outpatient: 24/72 Inpatient: 644/1301 Complicated: 2500/5628	1284/2625 Complicated: 4254/8503	Outpatient: 126/250 Inpatient: 624/1331	NA
Talbot SE, 2010 [16]†	Mexico	2008 Mexican pesos	Public health care system	3829/571 IMSS spring/summer: 5214/728	NA	Outpatient: 4814/659 Inpatient: 4636/6866	172,849/24,036	71,632/6068	NA
Macías-Ortega E, 2011 [16]†	Mexico	2010 US dollars	Public health care system	821	Inpatient: 1500 Complicated: 10541	NA	5821	14946	NA
All studies ^b	—	—	—	116 [12–57] Complicated or recurrent: 480 [171–831]	Outpatient: 122 [55–252] Inpatient: 1057 [1054–1060]	Outpatient: 164 [20–699] Inpatient: 2063 [412–8896] Complicated: 4063 [2128–5658]	4692 [889–24039] Complicated: 6480 [4479–8503]	Outpatient: 340 [61–258] Inpatient: 2578 [232–14,946]	Auditory sequelae: 7879 [5755–14804] Neurologic sequelae: 13,830 [1010–37,251]

The Table displays only public costs of all studies (private cost data not shown). Decimal values for currencies were rounded to the nearest integer. NA=not available.

^a Costs of pneumococcal disease in Latin America countries.

^b Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile and Uruguay.

^c Medical costs per child.

^d Total direct cost per child including medical and non-medical costs.

^e With or without adenoidectomy or placement of tympanostomy tubes.

^f De Souza et al. [10] estimate for auditory sequelae costs considered only the cost of hearing aid and was not included in the calculation of average total costs.

^g Pneumococcal meningitis and pneumococcal sepsis considered together as invasive pneumococcal disease.

^h Pneumonia with bacteremia.

ⁱ Pneumonia with pleural effusion or empyema.

^j Based on unpublished estimates of resource use from a Delphi panel.

^k Direct medical costs of bacteremia and pneumonia were estimated based on 27 pneumonia and 20 bacteremia/sepsis cases in two intensive care units of a tertiary hospital without mention of pneumococcal etiology - Nazareno-Navarro S. Costos secundarios por infecciones nosocomiales en dos unidades pediátricas de cuidados intensivos. Salud Pública Méx. 1990;42(Suppl. 1):51–8. Costs of meningitis, AOM and outpatient pneumonia were obtained from an IMSS report – Instituto Mexicano del Seguro Social, Dirección de Planeación y Finanzas, Coordinación de Presupuestos, Contabilidad y Evaluación Financiera. Costs by diagnosis-related group for hospitalized cases. Mexico, D.F. IMSS; 2003.

^l Cost values are expressed only in 2010 USD and as a mean (min – max). When the costs per event were not specified as out- or inpatient care, they were excluded from the mean calculation.

C6

C. Muñoz et al. / Vaccine 31 (2013) C28–C46

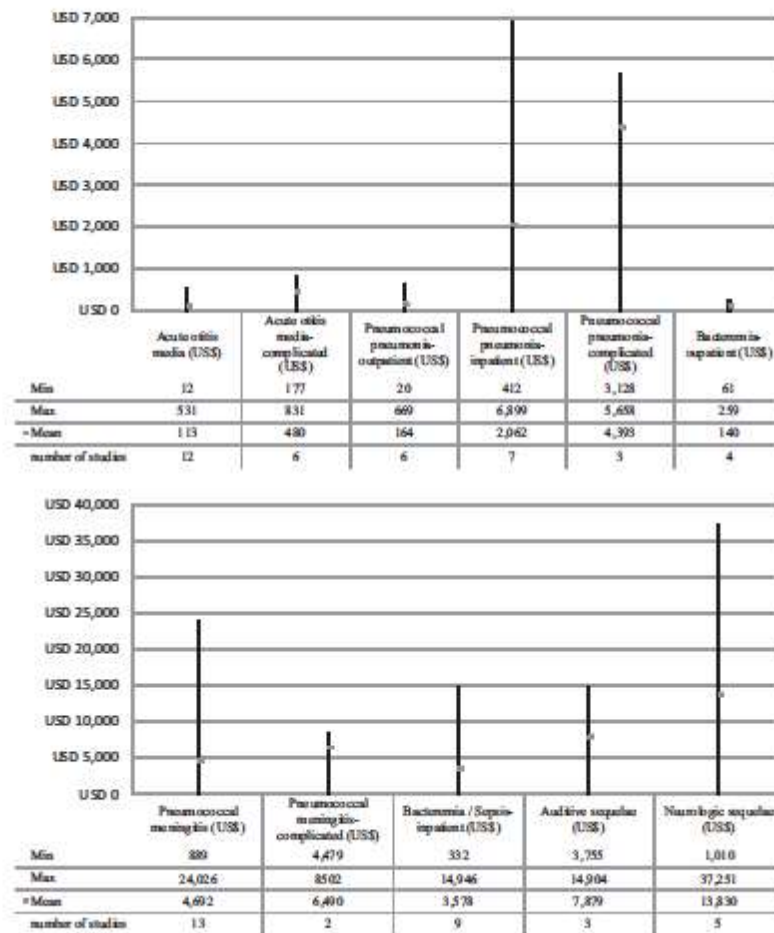


Fig. 2. Variation in unit costs for pneumococcal syndromes across studies.

Two studies conducted in Brazil differ in these estimates because national country wages were obtained with a four-year interval. One did primary data collection [9], while the other adopted an assumption based on length of hospital stay of a sick child with an employed caregiver [12].

In the majority of studies the inclusion of productivity losses contributed to a smaller proportion of the total costs compared to direct costs with a wide variability (1.9–78.3%) [14,24]. In outpatient AOM and pneumonia cases, three studies reported indirect costs that were higher than direct costs due to productivity losses of the caregiver [9,12,20].

Estimated costs for productivity loss related to pneumococcal diseases are presented in Table 4 as originally described by the authors and in 2010 US dollars.

4. Discussion

This systematic review analyzed pneumococcal disease cost-of-illness and productivity loss studies in the LAC region. The

methodology for collecting data about health resource utilization and their costs varied broadly among studies (retrospective and prospective primary data collection, government and hospital databases, international literature adaptation, physician and parent interviews, expert panels). Varying methods and data sources were used in the same studies, making it difficult to compare results between studies conducted in different countries and to extrapolate cost results from one setting to another.

Although there is no method that is the gold standard for cost-of-illness studies, those using micro-costing methodology, collecting primary data prospectively, and considering the societal perspective are considered to generate more accurate cost estimates [25]. Secondary databases were commonly used as data sources for health resource utilization and costs [9,11–14,19,24]. These included vital registries, census, population and household surveys, and administrative records. Many countries in LAC have health information systems that managers and policy makers use to plan and evaluate both performance and costs of health care programs and interventions. Although most of these databases are

Table 4
Estimated indirect costs by syndrome/disease outcomes, as originally presented in studies and converted to 2010 US dollars.

Author/year	Currency/year of reported results	Acute otitis media (original currency/2010 USD)	Pneumonia (original currency/2010 USD)	Invasive pneumococcal disease ^a (Original currency/2010 USD)	Bacteremia (original currency/2010 USD)	Sepsis (original currency/2010 USD)	Meningitis (original currency/2010 USD)	Meningitis with sequelae ^b (original currency/2010 USD)	Lower respiratory tract infection (original currency/2010 USD)
García NA, 2005 [16]	2002 US dollars	–	Inpatient: 67/136	–	–	–	–	–	–
Comandré D, 2008 [22]	2004 US dollars	Brazil 9/10 Chile 9/10 Uruguay 9/10	Outpatient: Brazil 9/10 Inpatient: Brazil 9/10 Chile 9/10 Uruguay 9/10 Inpatient: Brazil 63/69 Chile 61/69 Uruguay 61/69 Outpatient: 9/10 Inpatient: 61/69	–	–	Brazil 72/82 Chile 72/82 Uruguay 72/82	Brazil 25/40 Chile 25/40 Uruguay 25/40	–	–
Sinha A, 2008 [24]	2004 US dollars	9/10	–	–	–	72/81	25/40	–	–
Vieira G, 2009 [9]	2006 US dollars	24/71 Complicated: 42/89	Outpatient: 53/107 Inpatient: 138/289	–	–	243/501	186/285	Auxiliary sequelae: 829/1738 Neurologic sequelae: 829/1720	–
Sartori AM, 2012 [12]	2004 US dollars	13/12 Complicated: 62/40	Outpatient: 162/127 Inpatient: 78/61	202/159	–	–	–	–	–
Larraz GJ, 2010 [28]	2008 US dollars	9/12 Complicated: 49/70	Outpatient: 7/10 Inpatient: 67/96 Complicated: 153/215	–	Outpatient: 13/18 Inpatient: 54/76 75/129	219/309	162/232	Auxiliary sequelae: 204/567 Neurologic sequelae: 1223/1676 Auxiliary sequelae: 192/1,247 Neurologic sequelae: 2642/4547	–
Giglio NO, 2009 [14]	2007 US dollars	15/27	82/141	–	–	–	802/1528	–	–
Uraetha A, 2011 [15]	2008 US dollars	–	–	–	–	–	–	–	Tertiary level center 158/239 ^c Primary level center 134/253 ^c
All studies ^d	–	20 [35–71] Complicated: 69 [40–89]	Outpatient: 41 [10–127] Inpatient: 111 [61–289]	–	–	189 [81–501]	231 [40–1522]	Auxiliary sequelae: 1210 [542–1716] Neurologic sequelae: 2715 [1720–4547]	–

Decimal values for currencies were rounded to the nearest integer.

^a Invasive pneumococcal disease (IPD) includes pneumococcal meningitis and pneumococcal sepsis.

^b Costs per year.

^c Pneumonia and bacteremia costs not divided by out- and inpatient costs.

^d Based on a previous study of societal costs associated with hospitalizations due to acute respiratory infection in children in different public hospitals in Buenos Aires (Bowerman et al. *J. Arch. Argent. Pediatr.* 2007; 105(1):5–11).

^e Cost values are expressed only in 2010 USD and as a mean (min–max).

developed and used for administrative and reimbursement purposes, they are valuable sources of information on health care resource utilization and costs. A potential limitation of using such data sources is the quality of data input. Another limitation is that an estimated cost of illness may be an underestimate of true costs.

In addition to primary or secondary data collection, health care resource utilization estimates can be obtained using a "per protocol" or a guideline-oriented approach, in which a typical treatment course is developed by expert panels, and costs of each treatment component are then estimated using appropriate data sources to determine unit costs. This approach was used in many of the studies reviewed [9,13–15,18,20,24], indicating the lack of secondary data sources in many countries. This method relies on expert judgment for determining the average treatment, length, and proportion of patients receiving it. As such, it may represent either an over- or under-estimate of resource utilization.

In most studies conducted in LAC, pneumococcal meningitis is associated with higher costs compared to other pneumococcal syndromes requiring hospitalizations (pneumonia, bacteremia, sepsis). Some studies showed a huge variation in costs when they separated complicated cases from uncomplicated ones [11,15,20]. The cost estimates generated from primary data collection [10,11,20] and specialist opinions [15,18] were higher than those obtained from secondary databases [9,12–14,17,22–24].

Similar results were found for pneumococcal pneumonia and AOM episodes, with clear differences in cost estimates if complications occurred and/or hospitalization was needed. Most studies have separated the costs of a single AOM episode from recurrent and/or complicated cases, but without a clear definition of diagnosis criteria. Likewise, the highest cost estimates came from the two Mexican studies and were generated using information from an expert panel [18] and diagnosis-related group payment for hospitalized patients [19]. This latter study showed much higher cost estimates than the average. These values may have included all cases together (simple and complicated), but this cannot be confirmed.

Long term sequelae costs were indirectly estimated in five studies and there was a wide difference among them [9,10,13,14,20]. The occurrence of auditory and/or other neurologic sequelae increased the long-term costs for health systems and society. The comparison of these estimates is difficult, however, because some studies do not clearly describe the methodology for estimating costs related to sequelae [9,10]. One study based estimates on interviews conducted with five parents [14], another study used local expert opinion [20], and a third based its estimates on the authors' assumption [13]. Furthermore there was no uniformity in the characterization of auditory sequelae (unilateral versus bilateral hearing impairment, severe hearing sequelae needing special education and cochlear implants, partial hearing loss versus deafness) and neurologic sequelae (neuromotor disabilities, seizure disorder).

All studies adopted the human-capital approach to estimate productivity loss based on work time lost (hours or days) multiplied by its costs. Some differences in indirect costs could be attributed to the methods used for assessing the value attributed to paid work time. The majority of studies obtained this information predominantly from average national wages [12,14,20,23,24]. By using the societal perspective, the inclusion of productivity loss costs contributed to a smaller proportion of the total costs compared to direct costs, although this percentage varied greatly from one study to another, and sometimes, in uncomplicated cases of AOM and pneumonia, indirect costs were higher than direct costs.

Even after adjusting for inflation and taking PPP into account, cost estimates presented in different studies are difficult to compare and there is not a single explanation for the broad variation.

In some cases the variation could be explained by the type of data source used (higher values for values obtained from expert panels and microcosting), inclusion of different types of costs (medical, non-medical, and societal costs), the perspective considered, and differences in the value of payments for health resources among countries. All studies were done in countries grouped as upper-middle-income (based on World Bank classifications [26]), so there is no reason to suggest that cost estimates differ because of income differences among countries.

The generalization of cost estimates from the published literature is difficult due to the important differences already described. In the absence of accurate cost estimates there are two reports that are available to the general public that can be used as a proxy for cost estimates in regional analysis. The first is the World Health Organization's project "Choosing Interventions that are Cost Effective" (WHO-CHOICE) which provides estimates of the per diem cost of public hospitals, outpatient visits, and health center visits for 14 epidemiological categories based on geographical region and mortality stratum [27]. The second is a report by the Sabin Vaccine Institute (in collaboration with PAHO, US Centers for Disease Control and Prevention [CDC] and the Global Alliance for Vaccines and Immunizations [GAVI]) which estimated the burden and costs of pneumococcal disease in Latin America and the Caribbean for 2007 [3]. This report demonstrates the average regional costs due to treatment (in- and outpatient care) for pneumonia, meningitis, acute otitis media, and sepsis, and provides insight into the cost of pneumococcal disease by country income group (low income, lower-middle income, and upper-middle income).

5. Conclusion

This systematic review reinforces the need to standardize methodology for cost-of-illness studies in order to compare results and duplicate them in different settings. Estimates from standardized approaches will be useful for future economic analysis conducted to support the decision-making process on the introduction of new vaccines in countries where local pneumococcal epidemiologic and costing data are limited or not readily available. However, caution must be taken when reproducing these results in other settings, as methodological aspects of any given study will result in estimates with varying levels of accuracy.

Acknowledgements

The authors thank the entire ProVac team for their support throughout the development of this research and are particularly grateful for the assistance given by Dr. Anushua Sinha. Her valuable and constructive suggestions and her willingness to give so generously of her time have been very much appreciated. *Conflict of interest:* The authors declare that they have no conflict of interest in the publication of this article.

References

- [1] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, et al. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374(9693):893–902.
- [2] World Health Organization (WHO). Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization [position paper]. *Wkly Epidemiol Rec* 2007;82(12):93–104.
- [3] Cosleria D, Gomez E, de la Hoz F, O'Loughlin R, Sinha A, Valencia JE, et al. The burden of pneumococcal disease and cost-effectiveness of a pneumococcal vaccine in Latin America and the Caribbean: a review of the evidence and preliminary report. Washington, DC: Sabin Vaccine Institute; 2007 [accessed 08.03.12] <http://www.ispchi.org/sites/default/files/document1.pdf>.
- [4] Jauregui B, Sinha A, Clark AD, Bolanos BM, Resch S, Toscano CM, et al. Strengthening the technical capacity at country-level to make informed policy decisions on new vaccine introduction: lessons learned by PAHO's ProVac initiative. *Vaccine* 2010;28(5):1099–106.

- [5] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Br Med J* 2009;339:b2700.
- [6] Brazilian Theses Databank. Available at: <http://www.capes.gov.br/servicos/banco-de-teses> [accessed 10.05.12].
- [7] Index Mundi Inflation rate (consumer prices): historical data graphs per year [Internet]. Available at: <http://www.indexmundi.com/jg.aspx?v=71&ic-us&i=en> [accessed 10.06.12].
- [8] World Bank PPP conversion factor [World Bank website]. Available at: <http://data.worldbank.org/indicator/PY.NUIS.PPP> [accessed 10.05.12].
- [9] Vespa G, Constenla DO, Pepe C, Safadi MA, Berezin E, de Moraes JC, et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2009;26(6):518–28.
- [10] de Souza CPR, Ribeiro JGL, Moraes JC, Berezin E, Monteiro RDC, Presa J. Cost-effectiveness analysis of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in prevention of pneumococcal disease within the SUS scenario. *Braz J Health Econ* 2009;1(1):11–7.
- [11] Lucarevski BR, Escobar AM, Grist S. Custos hospitalares da meningite causada por *Streptococcus pneumoniae* na cidade de São José dos Campos, SP. *Cad Saúde Pública* 2012;28(4):740–8.
- [12] Soares PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. *J Epidemiol Community Health* 2012;66(3):210–7.
- [13] Augustovski FA, García Martí S, Pichon-Rivière A, Debbag R. Childhood pneumococcal disease burden in Argentina. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25(5):423–30.
- [14] Giglio ND, Cane AD, Micone P, Gentile A. Cost-effectiveness of the CRM-based 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) in Argentina. *Vaccine* 2010;28(11):2302–10.
- [15] Urzúa A, Pippo T, Beletu MS, Virgilio F, Giglio N, Gentile A, et al. Cost-effectiveness analysis of the 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in Argentina. *Vaccine* 2011;29:4063–72.
- [16] Guzmán NA, de la Hoz-Restrepo F, Higuera AB, Pastor D, Di Fabio JL. Costos económicos de las neumonías en niños menores de 2 años de edad, en Colombia. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17(3):178–83.
- [17] Guzmán NA, de la Hoz F. Cost effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in populations of high risk in Colombia. *Colomb Med* 2010;41:315–22.
- [18] Talbird SE, Taylor TN, Caporale J, Ismaili AS, Gomez J. Residual economic burden of *Streptococcus pneumoniae*- and nontypeable *Haemophilus influenzae*-associated disease following vaccination with PCV-7: a multicountry analysis. *Vaccine* 2010;28(Suppl. 6):G14–22.
- [19] Muchho-Ortega E, Mould-Quevedo JF, Farkouh R. Economic evaluation of an infant immunization program in Mexico, based on 13-valent pneumococcal conjugated vaccines. *Value Health* 2011;14(5 Suppl. 1):S65–70.
- [20] Larraz GG, Ortiz HT, Mourine NS, Giglio N, Cané A, García MCP, et al. Costo-efectividad de la vacunación universal antineumocócica en Uruguay. *Rev Panam Salud Publica* 2010;28(2):92–9.
- [21] Lagos R, Muñoz A, Espinoza A, Dowes A, Rüttimann R, Colindres R, et al. Costos médicos directos de enfermedades neumocócicas invasoras y neumonías con diagnóstico radiológico en niños chilenos. *Rev Panam Salud Publica* 2009;26(2):101–11.
- [22] Constenla D. Evaluating the costs of pneumococcal disease in selected Latin American countries. *Rev Panam Salud Publica* 2007;22(4):268–78.
- [23] Constenla DO. Economic impact of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil, Chile, and Uruguay. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24(2):101–12.
- [24] Sinha A, Constenla D, Valencia JE, O'Loughlin R, Gomez E, de la Hoz F, et al. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Latin America and the Caribbean: a regional analysis. *Rev Panam Salud Publica* 2008;24(5):304–13.
- [25] Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3rd ed. Oxford: Oxford University press; 2005.
- [26] World Bank World Bank Data. [Website]. Available at: <http://wdonline.worldbank.org/worldbank/a/incomelevel> [accessed 12.01.13].
- [27] World Health Organization. WHO-CHOICE. Available at: <http://www.who.int/choice/en/> [accessed 10.05.12].

3. DISCUSSÃO

Estimativas de custo de qualidade são essenciais para garantir a validade de qualquer análise econômica ou de carga da doença que inclua aspectos econômicos, tanto para informar sobre o impacto econômico de novas tecnologias quanto para destacar a necessidade de investimentos para doenças específicas, dada sua relevância em termos orçamentários para o sistema de saúde. A seleção rigorosa de métodos e fontes de dados (tanto para utilização de recursos quanto para custos unitários) é mandatória para oferecer um panorama adequado dos custos correntes e futuros associados à adoção de uma nova intervenção, serviço ou política de saúde.

Quando os aspectos e passos discutidos na Introdução deste trabalho foram aplicados à análise de dois casos específicos de estimativas de custo (para doença pneumocócica e rotavirose na América Latina e Caribe), pode-se concluir que os métodos para coleta de dados de consumo de recursos e seus custos variou extensivamente entre estudos: coleta de dados primários prospectiva ou retrospectivamente, análise de bases de dados administrativas governamentais, estudos publicados (locais, regionais ou internacionais), estudos transversais com pacientes e/ou médicos, painéis de especialistas etc. Mesmo dentro de um mesmo estudo ou análise, foi possível identificar métodos e fontes diversos combinados para derivar uma estimativa final. Estes achados tornam difícil comparar dados entre estudos conduzidos em diferentes países e a extrapolação e a transferência de dados entre contextos diversos certamente resultariam em consideráveis graus de incerteza.

Ainda que não haja um método “padrão-ouro” para estudos de custo da doença, análises utilizando micro-custeio, empregando coleta de dados primários prospectivamente e adotando a perspectiva da sociedade são consideradas mais acuradas e metodologicamente robustas. Apesar disso, a utilização de fontes de dados secundárias é expressiva no contexto de estudos de custo conduzidos na América Latina para as doenças em análise, incluindo registros vitais, censos, pesquisas populacionais e domiciliares previamente conduzidas e registros administrativos de disponibilização e consumo de serviços em saúde.

A maioria dos países da América Latina e Caribe tem algum tipo de sistema de informação em saúde, que é capaz de proporcionar dados sobre utilização de recursos em saúde e custos que são frequentemente utilizados por tomadores de decisão e formuladores de políticas públicas. Apesar de essas bases de dados serem desenvolvidas e mantidas para

finalidades relacionados à gestão administrativa e reembolso financeiro, elas podem ser fontes valiosas de informação para pesquisadores da área de Economia da Saúde.

Diversos estudos avaliados nas duas revisões sistemáticas (particularmente para doença pneumocócica) utilizaram estimativas de utilização de recursos obtidas através de protocolos clínicos ou diretrizes ou ainda opinião de especialistas, aplicando-se custos unitários de listas oficiais no processo de valoração. A utilização frequente desse dispositivo indica uma lacuna na disponibilidade de dados secundários em muitos países, o que é uma preocupação e uma limitação para a pesquisa na área, mas também para gestão e alocação racional de recursos.

Particularmente, a revisão sistemática de estudos de custo da infecção por rotavírus na América Latina e Caribe localizou 21 estudos individuais que descreveram adequadamente seus métodos e fontes. Os métodos empregados em cada um variou amplamente, sendo os mais comuns, em ordem de importância: (1) análise de bases de dados administrativas; (2) estudos de vigilância de base hospitalar; (3) entrevistas com familiares e médicos; (3) revisão da literatura local ou regional. A combinação de diversos métodos foi comum para os estudos de rotavirose e o Projeto WHO-CHOICE foi a mais comum fonte de dados unitários, uma vez que oferece informações de preços e custos já previamente calculadas, organizadas e analisadas criticamente.(33)

As estimativas de custo conduzidas dentro de análises de custo-efetividade em geral empregaram dados epidemiológicos para calcular o número de eventos relacionados à infecção por rotavírus (admissões hospitalares, consultas, óbitos) e depois aplicaram a esta incidência custos unitários, considerando tanto custos diretos quanto indiretos. Esta abordagem foi também empregada nos três estudos que utilizaram dados da literatura e simulação para estimar custos, porém não conduziram análises de custo-efetividade.(34–36) Os quarto estudos restantes coletaram dados primários diretamente dos pacientes e cuidadores, predominantemente utilizando um desenho de base hospitalar (casos selecionados de registros de admissão por rotavírus). Apenas um dos estudos em rotavírus era de base populacional, com coleta de dados domiciliares (37), abordagem que tem maior habilidade para capturar dados do espectro global da doença (desde casos leves que não buscam o serviço de saúde, até casos graves que evoluem para admissão hospitalar). Possivelmente, esta escassez de surveys domiciliares se dá pelo maior custo de financiamento e tempo de condução desse tipo de coleta de dados.

Para doença pneumocócica, os estudos estimaram custos mais altos para os casos de meningite pneumocócica, quando comparados a outras síndromes necessitando hospitalização

(pneumonia, bacteremia, sepse). Um achado importante da revisão de estudos de custo para doença pneumocócica é que as estimativas geradas a partir de coleta de dados primários e opinião de especialistas foram mais altas do que aquelas obtidas através de análise de dados secundários, o que poderia indicar uma subestimação dos custos totais ao empregar este método.

Para infecções por pneumococos, a carga econômica de sequelas de longo prazo é particularmente significativa, tendo sido indiretamente estimada em cinco estudos, com considerável variabilidade entre eles.(32,38–41) Comparações entre essas estimativas são dificultadas pelas importantes diferenças em termos de métodos e fontes de dados – dois estudos não declararam claramente como foram estimados os custos de sequelas(38,39), um estudo baseou-se em entrevistas com 5 familiares(41), um estudo em opinião de especialistas (32) e um terceiro unicamente em premissas dos pesquisadores (40). Mesmo os critérios para definição e classificação das sequelas variaram entre os estudos, quando foram explicitamente declarados.

Todos os estudos, para ambas as doenças, utilizaram a abordagem do capital humano para estimar custos indiretos, ou seja, calcularam estes custos multiplicando a perda de produtividade (tempo remunerado) pela renda autodeclarada ou renda média do contexto em que se deu a análise. Algumas diferenças nas estimativas de custo observadas tanto para rotavírus quanto para doença pneumocócica podem ser atribuídas a diferenças no método de monetarização do tempo de trabalho remunerado perdido, mas também ao fato de algumas análises terem questionado cuidadores sobre sua perda de produtividade percebida e outros terem adotado premissas baseadas na utilização de recursos.

Entre os estudos de custo indireto associado a infecções por rotavírus, a maioria dos investigadores assumiu a renda média feminina no cenário local como valor de referência para a perda de produtividade, isto é, assumindo que os pacientes com a doença são usualmente cuidados por pessoas do sexo feminino. Nos estudos para doença pneumocócica, observou-se um pequeno impacto dos custos indiretos no custo final associado à doença, particularmente ao serem comparados aos altos custos médicos diretos para manejo das complicações. Este comportamento é frequente em doenças mais graves, o que explica este comportamento não ter sido observado para infecções por rotavírus e mesmo para os casos de otite média aguda por pneumococo (por comparação a meningite ou sepse, por exemplo).(32,38,42)

Apesar de todos os estudos terem sido conduzidos em um intervalo relativamente restrito de tempo em países próximos, eles não puderam ser considerados comparáveis uma vez que diferenças significativas foram identificadas em termos de métodos, fontes de dados e

perspectivas econômicas. Mesmo quando métodos similares foram empregados, particularidades específicas de cada cenário, como a organização e financiamento do sistema de saúde, podem ter sido responsáveis pela variabilidade nos custos estimados. Por essa razão, a coleta, compilação e análise dos custos unitários e custos por caso/episódio foi realizada apenas para ilustrar esta variabilidade e tentar buscar fatores contribuintes para ela. Adicionalmente, estas constatações reforçam a necessidade de transparência na condução de estudos de custo da doença e de iniciativas locais e regionais para coletar de forma constante e consistente informações de custo que possam informar o processo decisório sobre alocação de recursos em saúde.

Os achados desse trabalho não foram capazes de identificar um método padrão ouro para estimativas de custos da doença em geral ou mesmo para as condições específica analisadas, mas parece razoável afirmar que os métodos mais utilizados são as bases de dados administrativas aninhadas nos sistemas de informação em saúde disponibilizados pelas autoridades sanitárias locais ou nacionais. Desse modo, estes sistemas têm se demonstrado peça chave na investigação sobre a carga econômica de doenças relevantes para a saúde pública e o investimento na ampliação, consolidação, qualidade, transparência e publicidade desses dados deve ser uma forte preocupação dos gestores e tomadores de decisão.

CONCLUSÕES

Conclui-se que os métodos para estimativa de custo da doença diferem significativamente entre estudos, sendo considerável a participação das bases de dados administrativas como fonte de dados. Apenas para dados de perda de produtividade e custos indiretos, os estudos de coleta de dados primários foram mais significativos em termos numéricos, apesar do pequeno tamanho amostral. Esse achado possivelmente se deve ao fato de não haverem corriqueiramente fontes secundárias sobre perda de produtividade disponíveis na maior parte dos cenários e países. Os principais fatores que parecem determinar essa variabilidade nas estimativas de custo são a perspectiva do estudo e as fontes de dados de consumo de recursos e custos unitários. É importante ressaltar que uma iniciativa objetiva de padronização dos métodos empregados em estudos de custo poderia afetar diretamente na robustez e também na confiabilidade de avaliações econômicas em saúde – que vêm crescendo em importância, as ainda são consideradas pouco palatáveis e transparentes por gestores inexperientes em sua análise e interpretação.

REFERÊNCIAS

1. Rice DP. Estimating the costs of illness. *Am J Public Heal.* 1967;68:424–40.
2. Segel JE. Cost-of-Illness Studies — A Primer. *Diabetes. RTI-UNC Center of Excellence in Health Promotion Economics*; 2006;(January):1–39.
3. Drummond MF, Schulpher M. *Methods for the economic evaluation of health care programmes.* 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
4. Akobundu E, Ju J, Blatt L, Mullins CD. Cost-of-illness studies : a review of current methods. *Pharmacoeconomics.* 2006;24(9):869–90.
5. Larg A, Moss JR. Cost-of-illness studies: a guide to critical evaluation. *Pharmacoeconomics.* 2011;29(8):653–71.
6. Miners A. Estimating “costs” for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(9):745–51.
7. Schultz AB, Edington DW. Employee health and presenteeism: a systematic review. *J Occup Rehabil.* 2007 Sep;17(3):547–79.
8. Schultz AB, Chen C-Y, Edington DW. The cost and impact of health conditions on presenteeism to employers: a review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2009 Jan;27(5):365–78.
9. Mattke S, Balakrishnan A, Bergamo G, Newberry SJ. A review of methods to measure health-related productivity loss. *Am J Manag Care.* 2007 Apr;13(4):211–7.
10. Goetzel RZ, Long SR, Ozminkowski RJ, Hawkins K, Wang S, Lynch W. Health, absence, disability, and presenteeism cost estimates of certain physical and mental health conditions affecting U.S. employers. *J Occup Environ Med.* 2004 Apr;46(4):398–412.
11. McIntyre D, Thiede M, Dahlgren G, Whitehead M. What are the economic consequences for households of illness and of paying for health care in low- and middle-income country contexts? *Soc Sci Med.* 2006 Feb;62(4):858–65.
12. Russell S. The economic burden of illness for households in developing countries: a review of studies focusing on malaria, tuberculosis, and human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Trop Med Hyg.* 2004 Aug;71(2 Suppl):147–55.
13. Gold MR, Siegel JE, Russel LB, Weinstein MC. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine.* 1st ed. Oxford University Press; 1996.
14. Knies S, Severens JL, Ament AJHA, Evers SMAA. The transferability of valuing lost productivity across jurisdictions. Differences between national pharmacoeconomic guidelines. *Value Heal.* 2010 Aug;13(5):519–27.

15. Xie F, Thumboo J, Fong K-Y, Lo N-N, Yeo S-J, Yang K-Y, et al. A study on indirect and intangible costs for patients with knee osteoarthritis in Singapore. *Value Health*. 2008 Mar;11 Suppl 1:S84–90.
16. Prasad M, Wahlqvist P, Shikar R, Shih Y-CT. A review of self-report instruments measuring health-related work productivity: a patient-reported outcomes perspective. *Pharmacoeconomics*. 2004 Jan;22(4):225–44.
17. Burton WN, Pransky G, Conti DJ, Chen C-Y, Edington DW. The association of medical conditions and presenteeism. *J Occup Environ Med*. 2004 Jun;46(6 Suppl):S38–45.
18. Collins JJ, Baase CM, Sharda CE, Ozminkowski RJ, Nicholson S, Billotti GM, et al. The assessment of chronic health conditions on work performance, absence, and total economic impact for employers. *J Occup Environ Med*. 2005 Jun;47(6):547–57.
19. Davis K, Collins SR, Doty MM, Ho A, Holmgren AL. Health and Productivity among US workers. *Issue Br (Commonw Fund)*. 2005;856:1–10.
20. Lipsy RJ. Assessing the short-term and long-term burden of illness in cervical cancer. *Am J Manag Care*. 2008;14(6):S177–S184.
21. Candiago RH, Belmonte de Abreu P. [Use of Datasus to evaluate psychiatric inpatient care patterns in Southern Brazil]. *Rev Saúde Pública*. 2007 Oct;41(5):821–9.
22. Departamento de Informática do SUS. DATASUS TABNET [Internet]. Ministério da Saúde. 2010 [cited 2012 Mar 1]. Available from: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0202>
23. German RR, Lee LM, Horan JM, Milstein RL, Pertowski CA, Waller MN. Updated guidelines for evaluating public health surveillance systems: recommendations from the Guidelines Working Group. *MMWR Recomm Rep*. 2001 Jul 27;50(RR-13):1–35; quiz CE1–7.
24. De Oliveira LH, Danovaro-Holliday MC, Andrus JK, de Fillipis AMB, Gentsch J, Matus CR, et al. Sentinel hospital surveillance for rotavirus in latin american and Caribbean countries. *J Infect Dis*. 2009 Nov 1;200 Suppl:S131–9.
25. Kane EM, Turcios RM, Arvay ML, Garcia S, Bresee JS, Glass RI. The epidemiology of rotavirus diarrhea in Latin America. Anticipating rotavirus vaccines. *Rev Panam Salud Publica*. 2004 Dec;16(6):371–7.
26. Castañeda E, Agudelo CI, Regueira M, Corso A, Brandileone MC de C, Brandão AP, et al. Laboratory-based surveillance of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II project, 2000-2005. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Sep;28(9):e265–70.
27. Constenla D, Gomez E, Hoz FD La, O’Loughlin R, Sinha A, Valencia JE, et al. The burden of pneumococcal disease and cost-effectiveness of a pneumococcal vaccine in Latin America and the Caribbean: a review of the evidence and a preliminary economic analysis. *Vaccine*. Washington, DC; 2007 p. 1–144.

28. World Health Organization. WHO | Tables of Costs and Prices used in WHO-CHOICE Analysis [Internet]. World Health Organization; [cited 2011 Sep 8]. Available from: <http://www.who.int/choice/costs/en/>
29. Valentim J. Avaliações econômicas de programas de vacinação : as estimativas de custos em intervenções preventivas. Medicina Preventiva. Universidade de São Paulo; 2009. p. 1–196.
30. World Health Organization. WHO | CostIt [Internet]. World Health Organization; [cited 2011 Nov 16]. Available from: http://www.who.int/choice/toolkit/cost_it/en/index.html
31. Granados-García V, Velázquez-Castillo R, Garduño-Espinosa J, Torres-López J, Muñoz-Hernández O. Resource utilization and costs of treating severe rotavirus diarrhea in young Mexican children from the health care provider perspective. *Rev Investig Clínica*. 2009;61(1):18–25.
32. Larraz GG, Ortiz HT, Mourine NS, Giglio N, Cané A, García MCP, et al. Costo-efectividad de la vacunación universal antineumocócica en Uruguay. *Rev Panam Salud Publica*. 2010;28(2):92–9.
33. World Health Organization. WHO | WHO-CHOICE [Internet]. WHO-CHOICE Initiative. World Health Organization; 2012 [cited 2011 Nov 16]. Available from: <http://www.who.int/choice/en/>
34. Ehrenkranz P, Lanata CF, Penny ME, Salazar-Lindo E, Glass RI. Rotavirus diarrhea disease burden in Peru: the need for a rotavirus vaccine and its potential cost savings. *Rev Panam Salud Publica*. 2001 Oct;10(4):240–8.
35. Granados-García V, Velázquez FR, Salmerón J, Homedes N, Salinas-Escudero G, Morales-Cisneros G. Burden of disease and costs of treating rotavirus diarrhea in Mexican children for the period 2001–2006. *Vaccine*. 2011 Sep 2;29(38):6712–9.
36. Souza CPR, Araújo DV. [Rotaviruses hospitalization cost analysis and nitazoxanide treatment impact]. *Rev Panam Infectol*. 2009;11(1):33–7.
37. Vera JCA. La carga económica de la enfermedad diarreica aguda en niños menores de tres años en localidades de la sierra Y selva del Perú. *Rev Fac Cien Ecón Univ Nac Mayor San Marcos*. 2005;10(28):71–84.
38. Vespa G, Constenla DO, Pepe C, Safadi MA, Berezin E, de Moraes JC, et al. Estimating the cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination in Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2009 Dec;26(6):518–28.
39. Souza CPR, Ribeiro JGL, Moraes JC, Berezin E, Monteiro RDC, Presa J. Análise de custo efetividade da vacina pneumocócica conjugada 7-valente, na prevenção da doença pneumocócica, no cenário do Sistema Único de Saúde. *J Bras Econ Saude*. 2009;1(1):11–7.
40. Augustovski FA, García Martí S, Pichon-Riviere A, Debbag R. Childhood pneumococcal disease burden in Argentina. *Rev Panam Salud Publica*. 2009 May;25(5):423–30.

41. Giglio ND, Cane AD, Micone P, Gentile A. Cost-effectiveness of the CRM-based 7-valent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) in Argentina. *Vaccine*. 2010 Mar;28(11):2302–10.
42. Sartori AMC, de Soárez PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness of introducing the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine into the universal immunisation of infants in Brazil. *J Epidemiol Community Health*. 2012 Mar;66(3):210–7.