

**Vacina meningocócica ACWY (conjugada) para
adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional
de Vacinação**

2020 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do Relatório

COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE – CMATS/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Elaboração dos estudos

Wallace Breno Barbosa

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Thais Conceição Borges

Revisão

Clementina Corah Lucas Prado

Gustavo Luís Meffe Andreoli

Supervisão

Vania Cristina Canuto Santos

MARCO LEGAL

A Lei nº 8.080/1990, em seu art. 19-Q, estabelece que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde (MS). Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec).

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas, publicadas na literatura, sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. É imprescindível que a tecnologia em saúde possua registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e, no caso de medicamentos, preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem. Ou seja, a partir do momento em que o demandante protocola um pedido de análise para a Conitec, até a decisão final, o prazo máximo é de 270 (duzentos e setenta) dias.

A estrutura de funcionamento da Conitec é composta por Plenário e Secretaria-Executiva, definidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que regulamenta, também, suas competências, seu funcionamento e seu processo administrativo. A gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão do relatório de recomendação sobre as tecnologias analisadas são de responsabilidade da Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS).

O Plenário é composto por 13 (treze) membros: representantes de cada uma das 07 (sete) Secretarias do Ministério da Saúde – sendo o presidente do Plenário, o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) – e 01 (um) representante das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa; Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS; Conselho Nacional de Saúde – CNS; Conselho Nacional de Secretários de Saúde – Conass; Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – Conasems; e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas no relatório final da Conitec, que é encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

O Decreto nº 7.646/2011 estipulou o prazo de 180 (cento e oitenta) dias para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas ao SUS e a efetivação de sua oferta à população brasileira.

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados no Quadro 1 que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Quadro 1- Principais tipos de estudos utilizados no processo de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no âmbito do SUS.

Tipo de Estudo	Descrição
Revisão Sistemática com ou sem meta-análise	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Parecer Técnico-científico	Estudo que avalia a eficácia, efetividade e segurança da tecnologia em saúde
Avaliação econômica completa (Estudos de custo-efetividade, custo-utilidade, custo-minimização e custo-benefício)	Estudo que avalia a eficiência da tecnologia em saúde, por meio de análise comparativa que pondera os custos dos recursos aplicados e os desfechos em termos de saúde
Análise de Impacto Orçamentário	Estudo que avalia o incremento ou redução no desembolso relacionado à incorporação da tecnologia em saúde
Monitoramento do Horizonte Tecnológico	a) Alertas: Estudos que avaliam uma tecnologia nova ou emergente para uma condição clínica. b) Informes: Estudos detalhados que apresentam o cenário de potenciais medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para uma condição clínica. c) Seções de MHT nos relatórios de recomendação: Estudos que apontam os medicamentos em desenvolvimento clínico ou recém-registrados nas agências sanitárias do Brasil, Estados Unidos da América e Europa para a condição clínica abordada nos relatórios de recomendação de medicamentos em análise pela Conitec.

As tecnologias a serem avaliadas devem ser relevantes para o cidadão e para o sistema de saúde. Destaca-se que não compete ao DGITIS a realização de estudos epidemiológicos primários, que objetivam avaliar a incidência e prevalência de determinada condição clínica e estudos que visam a regulação sanitária ou de preços das tecnologias.

¹ BRASIL. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2010

QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da vacina Menactra®	12
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da vacina Menveo®	13
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da vacina Nimenrix®	14

TABELAS

Tabela 1. Certeza geral da evidência por meio do GRADE.	18
Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da CP nº 23/2020.....	26
Tabela 3. Características demográficas de todos os participantes (pessoa física) da CP nº 23/2020.....	26
Tabela 4. Contribuições de experiência e opinião da CP nº 23/2020.	35
Tabela 5. Características demográficas dos participantes (pessoa física) da CP nº 23/2020.....	35

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	6
2.	CONFLITOS DE INTERESSE.....	6
3.	RESUMO EXECUTIVO	7
4.	INTRODUÇÃO.....	10
5.	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	12
6.	CONSIDERAÇÕES SOBRE AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS	15
6.1.	Efeitos desejáveis da tecnologia.....	16
6.1.1	Títulos de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY	16
6.1.2	Concentrações de IgG específicas contra MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS.....	17
6.1.3	Concentrações de subclasses de IgG específica contra MenC-PS, MenW-PS e MenY- PS	17
6.1.4	Número de células B de memória específica contra MenC-PS e TT	18
6.2.	Efeitos indesejáveis da tecnologia.....	18
6.3.	Qualidade geral das evidências (GRADE).....	18
6.4.	Balço entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	19
7.	CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS	19
7.1.	Impacto orçamentário	19
8.	ACEITABILIDADE.....	20
9.	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE.....	21
10.	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	21
11.	RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	22
12.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
13.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	24
14.	CONSULTA PÚBLICA.....	25
14.1.	Contribuições técnico-científicas.....	25
14.2.	Contribuições de experiência ou opinião	34
14.3.	Avaliação global das contribuições.....	43

15. RECOMENDAÇÃO FINAL	43
16. DECISÃO	44
REFERÊNCIAS	45
ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS	49
ANEXO 2 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	79

1. APRESENTAÇÃO

Este relatório se refere à avaliação da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes no Calendário Nacional de Vacinação, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde. Os estudos que subsidiaram este relatório foram elaborados pela Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia, a segurança e o impacto orçamentário da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vacina meningocócica ACWY (conjugada).

Indicação: Prevenção da doença meningocócica causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), sorogrupos A, C, W-135 e Y.

Demandante: Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde.

Introdução: A doença meningocócica (DM) é causada pela bactéria *N. meningitidis*, transmissível por meio das vias respiratórias e acomete principalmente crianças e adolescentes. A DM se caracteriza pela presença de algumas síndromes clínicas, como a meningite e a septicemia meningocócica, resultando em alta morbimortalidade. Algumas pessoas transmitem a *N. meningitidis* para outros indivíduos, embora não desenvolvam sintomas da doença. A incidência e a prevalência da DM variam em todo o mundo, sendo influenciada, inclusive, pelos sorogrupos da bactéria. No Brasil, os principais sorogrupos circulantes são B, C, W e Y. As vacinas são consideradas a melhor forma de prevenção contra a DM e são específicas para cada sorogrupo. Atualmente, existem vacinas meningocócicas polissacarídicas não conjugadas e vacinas meningocócicas polissacarídicas-proteínas conjugadas. Estas podem ser monovalentes, constituídas por apenas um sorogrupo, como a vacina meningocócica C (conjugada), ou multivalentes, como a vacina meningocócica ACWY (conjugada). As vacinas conjugadas são capazes de induzir memória imunológica por um tempo maior e podem impedir a colonização nasofaríngea pela *N. meningitidis* entre os vacinados. O presente documento relata a avaliação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) em comparação a vacina meningocócica C (conjugada) disponibilizado pelo SUS para prevenção da DM em adolescentes, atendendo a demanda da Secretaria de Vigilância em Saúde por meio da Nota Técnica nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS.

Pergunta: A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é eficaz e segura, quando comparada a vacina meningocócica C (conjugada), em pacientes adolescentes de 11 e 12 anos de idade, para a prevenção da doença meningocócica invasiva provocada pela *Neisseria meningitidis*, sorogrupos A, C, W e Y?

Evidências científicas: As vacinas MenACWY-TT e MenC-TT induziram títulos elevados de rSBA contra MenC, concentrações elevadas de IgG específica contra MenC-PS e número elevado de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT nos jovens com 10, 12 e 15 anos de idade. Apesar de decaírem entre o primeiro mês e um ano após a vacinação de reforço, tanto os títulos de rSBA quanto as concentrações de IgG específica e o número de células B de memória permaneceram mais elevados que no momento da dose de reforço, sugerindo respostas protetoras contra o MenC, principalmente nas idades de 12 e 15 anos. Porém, não foi demonstrada não inferioridade para a vacina MenACWY-TT frente a vacina MenC-TT um ano após a dose de reforço, no que tange aos títulos de rSBA. A vacina MenACWY-TT também induziu títulos elevados de rSBA contra MenA, MenW e MenY e concentrações elevadas de IgG específica contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS, principalmente nas idades de 12 e 15 anos. Apesar destes títulos e concentrações também decaírem entre o primeiro mês e um ano após a dose de reforço, eles permaneceram mais elevados que no momento da dose de reforço, sugerindo respostas protetoras contra MenA, MenW e MenY. As vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) se mostraram seguras, induzindo poucos eventos adversos, de leves a moderados, em sua maioria locais e relacionados à aplicação da dose. Salienta-se que os achados de segurança destas vacinas foram provenientes de evidência indireta (Anexo 1).

Análise de impacto orçamentário: O modelo de impacto orçamentário foi elaborado para estimar os gastos decorrentes da ampliação de uso e difusão completa da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS para adolescentes de 11 e 12 anos de idade, em um horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025). No cenário considerando que todos os indivíduos de 11 anos seriam vacinados, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 148 milhões no primeiro ano e de R\$ 744 milhões ao final de cinco anos. No cenário considerando uma cobertura vacinal de 37,8%, seria de aproximadamente R\$ 91 milhões por ano e de R\$ 456 milhões ao final de cinco anos. Já no cenário com uma cobertura vacinal de 80,0%, seria de aproximadamente R\$142 milhões ao ano e de R\$ 714 milhões ao final de cinco anos (Anexo 3).

Recomendações internacionais: A Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) recomenda o financiamento da vacina meningocócica ACWY (conjugada) pelo governo da Nova Zelândia para indivíduos entre 13 e 25 anos, desde que preencham alguns critérios pré-estabelecidos de estado de saúde ou que realizem atividades cotidianas que propiciam interações sociais mais próximas e contínuas. Não foram encontradas recomendações no National Institute for Health

and Care Excellence (NICE), no All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) e no Scottish Medicines Consortium (SMC) acerca do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para pacientes adolescentes. Contudo, a imunização com esta vacina foi introduzida no programa nacional de imunização inglês em 2015, em substituição a vacina meningocócica C (conjugada), devido ao número crescente de casos do sorogrupo W na Inglaterra e no País de Gales. No Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) também não foi encontrada recomendação para o uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes. No entanto, em 2012, por meio de uma revisão rápida, o CADTH apresentou um estudo sugerindo que a dose de reforço de vacinas meningocócicas aos 12 anos de idade, após vacinação de rotina na idade de um ano, seria benéfica, sendo a vacina meningocócica C (conjugada) a mais econômica e a vacina meningocócica ACWY (conjugada) a mais eficaz, podendo reduzir a carga da DM em 78% a um custo de US\$ 31.000 por QALY. Ainda nesta revisão, o CADTH relatou duas diretrizes canadenses recomendando a administração rotineira da vacina meningocócica conjugada em adolescentes, deixando a escolha entre as vacinas monovalente ou quadrivalente condicionadas a carga da doença e a disponibilidade de recursos financeiros. Não foi encontrada recomendação acerca da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para indivíduos de 11 e 12 anos no Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Contudo, desde 2019, a vacina MenACWY-TT (Nimenrix®) é fornecida aos adolescentes de 14 a 16 anos pelo Departamento de Saúde do Governo Australiano.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram encontradas outras vacinas em fase de desenvolvimento clínico (estudos clínicos de fase 3 ou 4) para a prevenção da DM.

Recomendação preliminar da Conitec: A Conitec, em sua 87ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de junho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação. Considerou-se a necessidade de evidências que demonstrem a efetividade ou a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no decorrer dos anos após a dose única ou de reforço em adolescentes; a baixa incidência do sorogrupo W da *N. meningitidis* atualmente no Brasil, apesar do seu maior percentual de letalidade dentre os demais sorogrupos no País; o custo unitário da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e a estimativa do impacto orçamentário incremental referente à sua ampliação de uso no SUS.

Consulta pública: A consulta pública (CP) nº 23/2020 foi realizada entre os dias 24/06/2020 a 13/07/2020. Foram recebidas 1.074 contribuições, sendo 239 pelo formulário para contribuições técnico-científico e 835 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. De um modo geral, os participantes da CP discordaram da recomendação preliminar da Conitec. As contribuições evidenciaram uma percepção por parte da sociedade que a vacina meningocócica ACWY (conjugada) já faz parte do Calendário Nacional de vacinação e que a sua “retirada” seria motivo para grande descontentamento. Isto aconteceu devido a aquisição e distribuição desta vacina para que se atendesse a necessidade do Programa Nacional de Imunizações e se evitasse o desabastecimento com a vacina meningocócica C (conjugada). Outras participações enfatizaram e anexaram estudos demonstrando que a imunogenicidade e a efetividade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) persiste por tempo superior a um ano e que a incidência do sorogrupo W da *N. meningitidis* pode até ser considerada baixa no Brasil, mas que este sorogrupo tem se destacado em alguns Estados do País e que a sua letalidade tem se mostrado superior aos demais. Por fim, conclui-se que as contribuições recebidas nesta CP foram importantes e complementaram as evidências utilizadas e os estudos realizados para a elaboração deste Relatório de Recomendação.

Recomendação final: Os membros do Plenário presentes na 90ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 02 de setembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação. Na apreciação da Consulta Pública (CP), o Plenário entendeu que os questionamentos acerca da epidemiologia da DM no Brasil, principalmente com relação a emergência e a letalidade do sorogrupo W em algumas regiões do País, e da imunogenicidade e da efetividade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) por um tempo superior a um ano, incluindo as possíveis diferenças entre as suas proteínas carreadoras, foram atendidos diante das apresentações realizadas pela Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) e pelas contribuições da CP nº 23/2020. Diante do exposto, o Plenário deliberou pela recomendação favorável à ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 550/2020.

Decisão: Ampliar o uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, conforme Portaria nº 46, publicada no Diário Oficial da União nº 189, seção 1, página 861, em 1º de outubro de 2020.

4. INTRODUÇÃO

A doença meningocócica (DM) é causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), transmitida por meio das vias respiratórias, e caracteriza-se por uma ou mais síndromes clínicas, sendo a meningite meningocócica a mais frequente e a meningococemia a forma mais grave (1–5). Algumas pessoas são portadoras desta bactéria na região nasofaríngea e não desenvolvem sintomas, mas são capazes de transmiti-la para outros indivíduos (1–4).

Geralmente, a DM se desenvolve entre crianças e adolescentes, resultando em alta morbimortalidade (6,7). No início, os sintomas costumam se assemelhar a gripe (2,8), podendo evoluir com rigidez de nuca, febre, fotofobia, desorientação, dores de cabeça e vômitos (1,2,8,9). Na septicemia meningocócica (meningococemia) podem surgir fadiga, calafrios, dores musculares e articulares, dor no peito ou no abdômen, dispneia, diarreia (1,2,8,9), manchas vermelhas pelo corpo, hemorragias e deficiência circulatória (5,8). A meningite meningocócica e a meningococemia podem ocorrer de forma isolada ou conjunta (3,4,7,9). Cerca de 5% a 10% dos pacientes vão a óbito, geralmente entre 24 e 48 horas após o início dos sintomas (5). Aos sobreviventes, a DM pode resultar em comprometimento neurológico, perda auditiva, dores crônicas, cicatrizes, amputações, dentre outras sequelas impactantes (7,9,10).

O diagnóstico inicial da DM pode ser feito pelo exame clínico, seguido por coletas de sangue e do líquido cefalorraquidiano. Mediante estas amostras, é recomendável realizar verificação visual e microscópica, cultura e testes de aglutinação ou de reação em cadeia da polimerase (PCR). A identificação dos sorogrupos da *N. meningitidis* e o teste de suscetibilidade a antibióticos também são indicados e importantes para definir medidas de controle (1,2,5,9,11).

Foram identificados 12 sorogrupos de *N. meningitidis*, com distribuição geográfica e potencial epidêmico bem variável. Destes, os sorogrupos A, B, C, W, X e Y tem causado epidemias em todo o mundo (3–5,12–15). No Brasil, os principais sorogrupos circulantes são B, C, W e Y. Contudo, o meningococo C (MenC) permanece sendo o principal causador de DM e o meningococo W (MenW) o mais letal, apesar deste apresentar a menor incidência no País (1).

A incidência e a prevalência da DM variam em todo o mundo, sendo influenciada pelos sorogrupos e pela faixa etária dos indivíduos (16). A taxa de incidência é de 0,62 casos por 100.000 habitantes na Europa (17) e de 0,12 a 0,14 nos Estados Unidos (18). No Canadá, a taxa de incidência vem decrescendo ao longo dos anos e os sorogrupos A, C, W e Y tem se mantido estáveis, principalmente devido a vacinação (19). Na região do “cinturão da meningite”, na África Subsaariana, grandes epidemias têm sido recorrentes e envolvendo todos os sorogrupos (5), com destaque para o sorogrupo A (MenA). Após vacinação em massa contra MenA a partir de 2010, a taxa de incidência reduziu a 0,02 por 100.000 habitantes (20). No Brasil, a taxa de incidência da DM passou de 1,54 para 0,53 casos por 100.000 habitantes entre 2010 e 2018 e a letalidade variou de 21 a 20% neste mesmo período (1).

O tratamento da DM deve ter início o mais rápido possível (1–3,5), pois pode reduzir a morbimortalidade (3). Alguns antibióticos, como penicilina, ampicilina, cloranfenicol e ceftriaxona, são utilizados para tratar a infecção (5), e, dependendo da gravidade, outros procedimentos poderão ser necessários, incluindo: suporte respiratório, uso de medicamentos para controlar a pressão arterial, tratamento de feridas e cirurgia para os casos de lesões maiores e profundas (2). No entanto, a prevenção tem se destacado como estratégia preferencial para lidar com a DM, seja por meio da vacinação em toda a comunidade (2,5,12–14,16) ou por meio da quimioprofilaxia com antibióticos em contatos mais próximos ao paciente (5,16).

As vacinas atualmente disponíveis contra a DM incluem as meningocócicas polissacarídicas não conjugadas (MPSV) ou as meningocócicas polissacarídicas-proteínas conjugadas (MCV). Estas podem ser monovalentes, constituídas por apenas um sorogrupo, ou multivalentes, constituídas por diferentes combinações de sorogrupos, como a quadrivalente ACWY (14). As vacinas conjugadas são capazes de induzir memória imunológica por um tempo maior (5,13) e podem impedir a aquisição de transporte faríngeo de meningococos entre os vacinados (5,16,21). Estas vacinas são as mais indicadas para a prevenção, em esquemas rotineiros de imunização e campanhas preventivas (5). No Brasil, as vacinas disponíveis pelo SUS contra a DM são as meningocócicas C (conjugada) para crianças (de três a doze meses de idade) e adolescentes (de 11 a 14 anos de idade), por meio do Calendário Nacional de Vacinação, e a ACWY (conjugada) para paciente com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) em uso de eculizumabe (1).

A solicitação da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação partiu da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde (MS). A Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS menciona os possíveis ganhos ou benefícios em saúde de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS, a saber:

1. Manutenção da prevenção contra a DM pelo sorogrupo mais prevalente no País (sorogrupo C);
2. Ampliação da proteção para os demais sorogrupos contemplados na vacina, especialmente para o sorogrupo W, que vem se mostrando um sorogrupo emergente em determinadas regiões do País e associado à elevadas taxas de letalidade;
3. Ampliação da proteção direta aos jovens vacinados, impedindo o deslocamento do risco de DM para esses grupos etários e
4. Ampliação do efeito protetor da imunidade de rebanho, que estende a proteção a coortes de indivíduos não vacinadas ao reduzir as taxas de colonização de meningococo e interromper, desta forma, a transmissão da bactéria na comunidade.

5. FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

Atualmente, três vacinas meningocócicas ACWY (conjugada) possuem registro na ANVISA (Menactra[®], Menveo[®] e Nimenrix[®]) e estão disponíveis no Brasil. As informações relatadas abaixo estão de acordo com a bula das vacinas (22,23,24) e também estão disponíveis no sítio eletrônico da ANVISA.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da vacina Menactra[®]

Tipo	Vacina
Princípio ativo	Vacina meningocócica ACWY (conjugado com proteína toxoide diftérico)
Nome comercial	Menactra [®]
Apresentação	Solução para injeção em frasco-ampola de 0,5 mL contendo uma dose
Detentor do registro	Sanofi Medley Farmacêutica LTDA.
Fabricante	Sanofi Pasteur Inc.
Indicação aprovada na ANVISA	Imunização ativa para prevenção da doença meningocócica invasiva causada por <i>N. meningitidis</i> sorogrupos A, C, Y e W-135 em indivíduos dos 9 meses aos 55 anos de idade.
Indicação proposta	Imunização ativa para prevenção da doença meningocócica invasiva causada por <i>N. meningitidis</i> sorogrupos A, C, W e Y, em indivíduos de 11 e 12 anos de idade.
Posologia e forma de administração	Menactra [®] deve ser administrada como uma injeção única de 0,5 mL exclusivamente por via intramuscular. Os indivíduos de 2 aos 55 anos de idade recebem uma dose única e a necessidade de dose de reforço não foi estabelecida.

Fonte: Bula da vacina Menactra[®] (22).

Patente: Foram encontradas a PI 0206672-6, concedida em 06/11/2018 e válida até 06/11/2028, e a PI 0410341-6, concedida em 16/07/2019 e válida até 16/07/2029, conforme busca realizada na base do Instituto Nacional de Propriedade Industrial (INPI) em 25 de maio de 2020.

Contraindicações: Hipersensibilidade aos componentes da vacina e doenças agudas ou febril (22).

Cuidados e Precauções:

- Indivíduos com asplenia funcional ou anatômica podem produzir uma resposta imunológica a Menactra[®], porém o nível de proteção que poderia ser atingido é desconhecido (22).
- Esta vacina não deve ser utilizada em mulheres grávidas sem orientação médica (22).
- Trombocitopenia ou desordens sanguíneas: Menactra[®] não foi avaliada em pessoas com trombocitopenia ou desordens sanguíneas (22).
- Imunossupressão: a imunogenicidade de Menactra[®] pode ser reduzida por tratamento imunossupressivo. Nesses casos, é recomendado adiar a vacinação até a resolução da imunossupressão (22).
- Síndrome de Guillain-Barré: pessoas previamente diagnosticadas com a Síndrome de Guillain-Barré (SGB) podem estar em maior risco de desenvolver SGB após o recebimento de Menactra[®] (22).

Eventos adversos:

- Reações muito comuns - Em adolescentes de 11 anos e adultos até 55 anos de idade: dor de cabeça, dor nas articulações (artralgia), dor no local da injeção, endurecimento no local da injeção (enduração), eritema (vermelhidão) no local da injeção, inchaço no local da injeção, fadiga e mal-estar (sensação de desconforto) (22).
- Reações comuns - 11 anos e adultos até 55 anos de idade: anorexia (falta de apetite), diarreia, vômito, erupção cutânea (exantema), calafrios e febre (22).
- Pós-comercialização
 - i. Desordens do sangue e sistema linfático, linfadenopatia (22).
 - ii. Desordens do sistema imune: reações de hipersensibilidade, como reação anafilática, chiado, dificuldades respiratórias, edema das vias respiratórias superiores, urticária, eritema, prurido e hipotensão (22).
 - iii. Desordens do sistema nervoso: SGB, parestesia, síncope vaso vagal, tonturas, convulsões, paralisia facial, encefalomielite aguda disseminada e mielite transversa (22).
 - iv. Desordens musculoesqueléticas e de tecido conjuntivo: mialgia (22).

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da vacina Menveo®

Tipo	Vacina
Princípio ativo	Vacina meningocócica ACWY (conjugado com proteína CRM ₁₉₇ de <i>Corynebacterium diphtheriae</i>)
Nome comercial	Menveo®
Apresentação	Solução para injeção em frasco-ampola de 0,5 mL contendo uma dose
Detentor do registro	GlaxoSmithkline Brasil Ltda
Fabricante	GSK Vaccines S.r.l
Indicação aprovada na ANVISA	Imunização ativa de crianças (a partir de 2 meses de idade), adolescentes e adultos com risco de exposição à <i>Neisseria meningitidis</i> dos grupos A, C, W-135 e Y, para prevenção da doença meningocócica invasiva.
Indicação proposta	Imunização ativa para prevenção da doença meningocócica invasiva causada por <i>N. meningitidis</i> sorogrupos A, C, W e Y, em indivíduos de 11 e 12 anos de idade.
Posologia e forma de administração	Menveo® deve ser administrada como uma injeção única de 0,5 mL exclusivamente por via intramuscular em adolescentes a partir de 11 anos de idade e adultos. Pode ser administrada como uma dose de reforço em indivíduos que receberam previamente a vacinação primária com Menveo®, outra vacina meningocócica ou vacina meningocócica de polissacarídeos não conjugados. A necessidade e o momento de uma dose de reforço em indivíduos previamente vacinados com Menveo® devem ser definidos com base nas recomendações nacionais. Existem estudos limitados em indivíduos com idades entre 56 e 65 anos e não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade.

Fonte: Bula da vacina Menveo® (23).

Patente: Foram encontradas a PI 0206672-6, concedida em 06/11/2018 e válida até 06/11/2028, e a PI 0210590-0, concedida em 01/10/2019 e válida até 01/10/2029, conforme busca realizada na base do INPI em 25 de maio de 2020.

Contraindicações: Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes da vacina (23).

Cuidados e Precauções:

- Em indivíduos imunocomprometidos, a vacina pode não produzir uma resposta adequada de anticorpos protetores (23);
- Devido ao risco de hematoma, a vacina Menveo® não foi avaliada em indivíduos com trombocitopenia, distúrbios que levam a sangramentos ou em uso de anticoagulantes (23);
- Em crianças de 12 meses de idade, a não-inferioridade da resposta imune contra o meningococo C após dose única de Menveo® em comparação com a resposta à dose única da vacina adsorvida meningocócica C (conjugada) não foi alcançada em uma análise primária; entretanto, a resposta imune para o sorogrupo C foi robusta após uma dose de Menveo® (83% dos vacinados obtiveram títulos de hSBA \geq 1:8). Além disso, uma análise *post-hoc*, levando também em consideração títulos pré-vacinação, mostrou que as respostas imunes para o meningococo C de ambas as vacinas foram comparáveis (23);
- Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista (23);
- Não há estudos em indivíduos com mais de 65 anos de idade (23);
- Pacientes com diabetes devem estar atentos, pois este medicamento contém sacarose (23).

Eventos adversos:

- Adolescentes e adultos com 11 a 65 anos de idade: dor de cabeça, tontura, náusea, erupção cutânea, mialgia, artralgia, dor no local da injeção, eritema no local da injeção (\leq 50 mm), endurecimento no local da injeção (\leq 50 mm), mal-estar, febre \geq 38°C, calafrios e prurido no local da injeção (23).

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da vacina Nimenrix®

Tipo	Vacina
Princípio ativo	Vacina meningocócica ACWY (conjugado com proteína toxoide tetânico)
Nome comercial	Nimenrix®
Apresentação	Solução para injeção em frasco-ampola de 0,5 mL contendo uma dose
Detentor do registro	Laboratórios Pfizer Ltda.
Fabricante	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Indicação aprovada na ANVISA	Imunização ativa de indivíduos com idade a partir de 6 semanas contra doenças meningocócicas invasivas causadas por <i>Neisseria meningitidis</i> dos sorogrupos A, C, W-135 e Y.
Indicação proposta	Imunização ativa para prevenção da doença meningocócica invasiva causada por <i>N. meningitidis</i> sorogrupos A, C, W e Y, em indivíduos de 11 e 12 anos de idade.
Posologia e forma de Administração	Nimenrix® deve ser administrada como uma injeção única de 0,5 mL exclusivamente por via intramuscular em crianças acima de 12 meses, adolescentes e adultos. Pode ser administrado como dose de reforço em indivíduos que já tenham recebido Nimenrix® ou qualquer outra vacina meningocócica conjugada ou polissacarídica.

Fonte: Bula da vacina Nimenrix® (24).

Patente: Foi encontrada a PI 0612656-1, depositada em 23/06/2006. Se concedida, valerá por dez anos após a data de concessão, conforme busca realizada na base do INPI em 25 de maio de 2020.

Contraindicações: Hipersensibilidade aos princípios ativos ou a qualquer um dos excipientes da vacina (24).

Cuidados e Precauções:

- Deve-se adiar o uso de Nimenrix® em indivíduos com doença febril grave aguda (24);
- A presença de infecção de menor gravidade, como um resfriado, não deve resultar no adiamento da vacinação (24).
- Síncope: pode ocorrer uma síncope (desmaio) depois ou mesmo antes da aplicação (24);
- Trombocitopenia e distúrbios da coagulação: deve ser aplicado com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer distúrbio da coagulação, nos quais há risco de sangramento após injeção intramuscular (24);
- Imunodeficiência: pode-se esperar que, em pacientes que recebem tratamento imunossupressor ou em pacientes com imunodeficiência, uma resposta imune adequada pode não ser induzida (24);
- Esta vacina não deve ser usada por mulheres grávidas, ou que estejam amamentando, sem orientação médica ou do cirurgião dentista (24).

Eventos adversos:

- Reações comuns (>1/100 a <1/10): sintomas gastrointestinais (incluindo diarreia, vômito e náusea), hematoma no local da injeção (24);
- Reações incomuns (>1/1.000 a <1/100): insônia, choro, hipoestesia, vertigem, prurido, rash, mialgia, dor nas extremidades, mal-estar, reação no local da injeção (incluindo induração, prurido, calor, anestesia) (24);
- Dados pós-comercialização
 - i. Reação rara (>1/10.000 a <1/1.000): inchaço extenso no membro do local da injeção, frequentemente associada a eritema, algumas vezes envolvendo a articulação adjacente ou inchaço de todo o membro (24).

6. CONSIDERAÇÕES SOBRE AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

As evidências de imunogenicidade foram extraídas de dois artigos provenientes de um Ensaio Clínico Randomizado (ECR), que mediu os títulos de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY; as concentrações de imunoglobulina G (IgG) específica contra polissacarídeos de membrana (MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS); concentrações de subclasses de IgG (IgG1 e IgG2) específica contra MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS e o número de células B de memória (IgA e IgG) específica contra MenC-PS e proteína transportadora toxoide tetânico (TT). Todas essas medidas foram realizadas entre as faixas etárias (10, 12 e 15 anos), de indivíduos previamente imunizados com a vacina MenC-TT em dose única entre 14 meses e 3 anos de idade, e os grupos de vacinas (MenACWY-TT ou MenC-TT), considerando o

tempo inicial antes da vacina de reforço (T0), um mês (T1) e um ano (T2) após a vacina de reforço (25,26). Esses desfechos podem ser considerados clinicamente relevantes, embora não sejam desfechos finalísticos, pois buscam inferir a eficácia da resposta imune provocada pela vacina e o seu impacto clínico.

Os efeitos indesejáveis da utilização da vacina meningocócica ACWY (conjugada) são provenientes de evidência indireta, sendo extraídos de ECR de fase II ou III, em uma faixa etária de 10 a 18 anos e com um tempo de seguimento que variou de 6 a 36 meses, que não preencheram os critérios de inclusão quanto a população e o comparador da pergunta proposta para a revisão de literatura. No entanto, estes resultados foram descritos como forma complementar às evidências do estudo incluído.

6.1. Efeitos desejáveis da tecnologia

Em se tratando da vacina meningocócica ACWY (conjugada), o que se espera é que ela seja capaz de induzir uma imunidade adquirida ativa para prevenção ou erradicação da DM causada por *N. meningitidis* sorogrupos A, C, W-135 e Y. Para tanto, o nível de proteção gerada pela vacina (eficácia) é deduzida pela presença de anticorpos bactericidas de membrana sorogrupos específicos com base no ensaio de anticorpos bactericidas séricos (*serum bactericidal antibody - SBA*) como fonte complementar (imunogenicidade). A metodologia utilizada para síntese das evidências, assim como a análise detalhada dos dados, está descrita no parecer técnico-científico (PTC) anexado a este relatório (Anexo 1).

6.1.1 Títulos de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY

No T2, os critérios de não inferioridade da vacina MenACWY-TT em comparação com MenC-TT no que tange ao título médio geométrico (GMT) de rSBA contra MenC não foram atendidos em nenhuma das faixas etárias (25).

No T1, os GMT de rSBA contra MenC aumentaram em todos os grupos de estudo e foram semelhantes entre eles. Todos os participantes tinham títulos de rSBA contra MenC >8, exceto uma criança de 10 anos (1/73, 1,4%) no grupo da vacina MenACWY-TT (25).

Os GMT de rSBA contra MenC diminuíram entre T1 e T2 em todos os grupos de estudo. As crianças de 15 anos apresentaram GMT de rSBA contra MenC mais altos nos dois grupos de vacinas no T2. As crianças de 12 anos no grupo da vacina MenC-TT apresentaram títulos de rSBA contra MenC mais altos em comparação às de 10 anos. Todos os participantes mantiveram os títulos de rSBA contra MenC >8 no T2, exceto duas crianças de 10 anos (2/73, 2,7%) que receberam a vacina MenACWY-TT (25).

No T1, os GMT de rSBA aumentaram contra MenA, MenW e MenY em todas as faixas etárias. Contra MenW e MenY, os GMT de rSBA nas crianças de 15 anos foram maiores comparados com às crianças de 10 anos ($p = 0,027$ e $0,045$, respectivamente). Contra MenA e MenY, os GMT de rSBA nos 12 anos foram maiores que nos 10 anos ($p = 0,048$ e $0,027$, respectivamente). Todos os indivíduos dos 12 e 15 anos tinham títulos de rSBA ≥ 8 contra os três sorogrupos. Na faixa

etária de 10 anos de idade, 69/73 (94,5%) possuíam títulos de rSBA ≥ 8 contra MenA e MenW e 72/73 (98,6%) contra MenY (26).

No T2, os GMT de anticorpos para MenA, MenW e MenY haviam diminuído, mas ainda eram mais altos em comparação aos títulos T0. As crianças de 10 anos mantiveram os menores GMT contra MenW em comparação com as de 12 e 15 anos ($p = 0,029$ e $0,006$, respectivamente). Embora não seja significativo, uma tendência semelhante para MenA e MenY foi observada. Dos 225 participantes, 214 (95,1%) mantiveram títulos de rSBA ≥ 8 contra todos os três sorogrupos, 5 (2,2%) contra dois sorogrupos e 6 (2,7%) contra um sorogrupo (26).

6.1.2 Concentrações de IgG específicas contra MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS

As concentrações médias geométricas (GMC) de IgG específicas contra MenC-PS aumentaram no T1 em todos os grupos de estudo e diminuíram no T2, embora os níveis de anticorpos tenham permanecido significativamente mais altos em comparação com o T0. No T2, foram observados níveis mais altos de anticorpos nas crianças de 15 anos em comparação com as de 10 e 12 anos nos dois grupos de vacinas (25).

No T1, os GMC de IgG aumentaram para os três sorogrupos e para cada faixa etária. Os jovens de 15 anos apresentaram GMC de IgG mais altos do que os de 10 anos contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS ($p = 0,036$, $0,003$ e $0,012$, respectivamente). No T2, os GMC de IgG contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS haviam diminuído, mas ainda eram mais altos em comparação com os níveis no T0. Os GMC de IgG semelhantes entre os grupos etários foram observados para MenA-PS e MenW-PS. O grupo de 15 anos manteve GMC de IgG contra MenY-PS mais altos do que os de 10 anos ($p = 0,030$) (26).

6.1.3 Concentrações de subclasses de IgG específica contra MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS

No T1 e no T2, os níveis totais de IgG específica para MenC-PS em todos os grupos de estudo consistiram principalmente na subclasse IgG1 com razão de subclasse (IgG1/IgG2) variando entre 5,75 (4,18 a 7,92) e 43,71 (28,04 a 68,15) e foram, em geral, semelhantes entre os grupos de vacinas (25).

No T1, os níveis de IgG1 e IgG2 aumentaram contra os dois sorogrupos (MenW-PS e MenY-PS). Contra MenW, as crianças de 15 anos apresentaram níveis mais altos de IgG1 e IgG2 em comparação as crianças de 10 anos ($p = 0,036$ e $0,033$, respectivamente). No T2, os níveis de IgG1 e IgG2 para cada sorogrupo haviam diminuído, mas ainda eram mais altos do que no T0, com níveis semelhantes entre as faixas etárias. A maioria das crianças de 10 e 12 anos apresentou níveis predominantes de IgG1 (26).

Tanto MenACWY-TT quanto MenC-TT induziram um aumento no número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT em circulação no T1, e tenderam a ser maiores no grupo da vacina MenC-TT em comparação com o grupo da vacina MenACWY-TT ($p = 0,231$ e $0,075$, respectivamente). No T2, o número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT em circulação diminuiu em ambos os grupos de vacina, mas ainda era mais alto do que os níveis no T0 (25).

6.2. Efeitos indesejáveis da tecnologia

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) mostrou pouca capacidade para gerar reações adversas. Em sua maioria, estas reações estavam relacionadas com a aplicação da vacina (destaque para dor, eritema e inchaço, como reações locais, e dores de cabeça e muscular, náuseas e mal-estar, como reações sistêmicas), se apresentavam de forma leve a moderada e desapareciam espontaneamente no decorrer dos dias. Já os eventos adversos mais sérios, quando surgiam, não foram relacionados com as vacinas (27–30). As evidências sobre os eventos adversos foram descritas com mais detalhes no PTC (Anexo 1).

6.3. Qualidade geral das evidências (GRADE)

A certeza das evidências diretas foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) para os desfechos considerados críticos ou importantes (Tabela 1). A avaliação detalhada se encontra descrita no Anexo 1.

Tabela 1. Certeza geral da evidência por meio do GRADE.

Desfechos	Número de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
Título de rSBA contra MenC (não inferioridade em um ano)	464 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Título de rSBA contra MenC	464 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Concentrações de IgG específica contra MenC-PS	464 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT	60 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Título de rSBA contra MenA, MenW e MenY	464 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA
Concentrações de IgG específica contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS	464 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA

Os efeitos indesejáveis da utilização da vacina meningocócica ACWY (conjugada) são provenientes de evidência indireta, sendo extraídos de estudos que não preencheram os critérios de inclusão da revisão de literatura e não foram avaliados pela ferramenta GRADE. Contudo, salienta-se que esta vacina mostrou pouca capacidade para gerar reações

adversas. Em sua maioria, as reações eram locais e estavam relacionadas com a aplicação da vacina (dor, endurecimento, inchaço e eritema), se apresentavam de forma leve a moderada e desapareciam espontaneamente no decorrer dos dias (25–28).

6.4. Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Entre os efeitos desejáveis, a não inferioridade da vacina MenACWY-TT não foi comprovada frente a MenC-TT um ano após a dose de reforço, em se tratando do título de rSBA contra o meningococo do sorogrupo C (MenC). A vacina MenACWY-TT induziu altos títulos de rSBA e de concentrações de IgG específica contra MenA, MenC, MenW e MenY em um mês após a dose de reforço. Os títulos de rSBA decaíram entre um mês e um ano após a dose de reforço, mas permaneceram superiores aos títulos encontrados no momento inicial do estudo e em níveis protetores contra todos os sorogrupos. As concentrações de IgG específica também decaíram entre um mês e um ano após a dose de reforço, mas também permaneceram superiores às concentrações iniciais do estudo. As vacinas MenACWY-TT e MenC-TT induziram aumento no número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT um mês e um ano após a dose de reforço. De uma maneira geral, os títulos e as concentrações medidas em todas as faixas etárias e em todos os tempos após a dose de reforço contra MenC-PS foram maiores nos grupos da vacina MenC-TT, mas mesmo assim os títulos e as concentrações nos grupos da vacina MenACWY-TT também induziram respostas imunes protetoras.

As vacinas meningocócicas ACWY (conjugada) mostraram pouca capacidade para gerar efeitos indesejáveis. As reações adversas, em sua maioria, aconteceram no local da aplicação da vacina e se apresentavam de forma leve a moderada, desaparecendo espontaneamente no decorrer dos dias. Salienta-se que estes achados são provenientes de evidência indireta.

Apesar das limitações metodológicas, a vacina MenACWY-TT induziu respostas imunes protetoras contra todos os sorogrupos em estudo e resposta imune de memória contra MenC, um mês e um ano após a dose de reforço, para as faixas etárias de 10, 12 e 15 anos. Ademais, a não inferioridade da vacina MenACWY-TT frente a vacina MenC-TT não foi comprovada, em se tratando do título de rSBA, um ano após a dose de reforço. As vacinas meningocócicas ACWY (conjugada) demonstram provocar poucas reações adversas. Geralmente, estão relacionadas com a aplicação da vacina, se apresentam de forma leve a moderada e tendem a desaparecer espontaneamente em poucos dias.

7. CONSIDERAÇÕES ECONÔMICAS

7.1. Impacto orçamentário

A estimativa de impacto orçamentário incremental considerando a vacina meningocócica ACWY (conjugada) em substituição completa à vacina meningocócica C (conjugada) seria de aproximadamente R\$ 148 milhões no primeiro ano a quase R\$ 151 milhões no ano de 2025. Ao final de cinco anos, o impacto orçamentário incremental poderia alcançar R\$

744 milhões. Porém, para esta projeção, foram considerados que 100% dos adolescentes de 11 anos de idade seriam vacinados. O que provavelmente não condiz com o cenário real, haja vista as experiências brasileiras com a vacinação em adolescentes e as dificuldades para que esta faixa etária adira à vacinação, conforme descrito na literatura.

Dito isso, foram elaborados novos cenários considerando as coberturas vacinais de 26,0; 37,8; 41,0 e 80,0% provenientes do Programa Nacional de Imunizações (PNI). Nestes cenários, a estimativa de impacto orçamentário com a incorporação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os adolescentes de 11 e 12 anos de idade no SUS poderia ser de aproximadamente R\$ 67 milhões a R\$ 144 milhões por ano e de R\$ 337 milhões a R\$ 715 milhões ao final de cinco anos. Considerando a vacina meningocócica C (conjugada) atualmente disponível por meio do Calendário Nacional de Vacinação, é possível que a cobertura vacinal de 37,8% seja a que mais se aproxima do cenário real no Brasil, segundo informações do PNI. Desta forma, a estimativa de impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 91 milhões por ano e de R\$ 456 milhões ao final de cinco anos. Contudo, é recomendada cautela quanto a este resultado, uma vez que esta cobertura vacinal poderia se elevar consideravelmente, caso fosse incorporada a vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS, devido a ampliação da prevenção contra os sorogrupos A, W e Y da *N. meningitidis*. Neste sentido, é razoável considerar a meta de cobertura vacinal de 80,0% proposta pela Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI), o que resultaria em um impacto orçamentário incremental de aproximadamente R\$142 milhões a R\$ 144 milhões por ano, representando um valor aproximado de R\$ 714 milhões no acumulado de cinco anos.

Como limitações desta análise de impacto orçamentário, destacam-se: não ter considerado outros custos médicos, além daqueles com a aquisição das vacinas meningocócicas; o custo da vacina meningocócica C (conjugada) ser proveniente do ano de 2018, ao passo que o valor da vacina meningocócica ACWY (conjugada) ser do ano de 2019; o uso da taxa indicativa global de desperdício de vacina da OMS (5%), que não é capaz de refletir de forma mais fiel as particularidades do SUS e do contexto brasileiro; não ter excluído da análise os pacientes contraindicados ou com restrições e precauções de uso da vacina e a impossibilidade de se trabalhar com uma cobertura vacinal que fosse mais real para a faixa etária de 11 e 12 anos de idade no Brasil, principalmente em se tratando da vacina meningocócica ACWY (conjugada).

8. ACEITABILIDADE

A solicitação da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação partiu da SVS/MS. A Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS menciona como possíveis vantagens da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS:

- Manutenção da prevenção contra a DM pelo sorogrupo mais prevalente no País (sorogrupo C);

- Ampliação da proteção para os demais sorogrupos contemplados na vacina, especialmente para o sorogrupo W, que vem se mostrando um sorogrupo emergente em determinadas regiões do País e associado à elevadas taxas de letalidade;
- Ampliação da proteção direta aos jovens vacinados, impedindo o deslocamento do risco de DM para esses grupos etários; e
- Ampliação do efeito protetor da imunidade de rebanho, que estende a proteção a coortes de indivíduos não vacinadas ao reduzir as taxas de colonização do meningococo e interromper, desta forma, a transmissão da bactéria na comunidade.

Pela perspectiva do paciente, a proteção ampliada contra os sorogrupos A, W e Y da *N. meningitidis* pode proporcionar uma aceitabilidade maior dos indivíduos à vacinação na faixa etária de 11 e 12 anos, elevando consideravelmente a cobertura vacinal.

Portanto, não foi identificada nenhuma barreira quanto à aceitabilidade da intervenção em análise, no SUS, pelas partes interessadas.

9. IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Tendo em vista que a vacina meningocócica C (conjugada) já é oferecida aos adolescentes de acordo com o Calendário Nacional de Vacinação, não haverá a necessidade de adequação da infraestrutura ou da incorporação de produto ou procedimento de suporte para a ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) na população de 11 e 12 anos de idade, conforme Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS. Assim, pode-se afirmar que, em geral, as questões de implementação já estão consolidadas.

Quanto a viabilidade, as estimativas do impacto orçamentário apontam um incremento considerável dos recursos financeiros necessários para a ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para pacientes adolescentes de 11 e 12 anos de idade no SUS.

10. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, com o intuito de localizar potenciais tecnologias para a prevenção das meningites A, C, W e Y. Utilizaram-se os termos “*meningococcal infections*” e “*meningococcal disease*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando as vacinas resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com a tecnologia

avaliada no relatório. No entanto, as pesquisas apontaram não haver outras vacinas nessas fases de desenvolvimento clínico para a prevenção da DM.

11. RECOMENDAÇÕES DE OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC) recomenda o financiamento da vacina MenACWY (conjugada) pelo governo da Nova Zelândia para indivíduos entre 13 e 25 anos, desde que preencham alguns critérios pré-estabelecidos de estado de saúde (como transplantados ou imunossuprimidos) ou que iniciem suas atividades cotidianas (como acadêmicas ou militares) de forma muito próxima a um número maior de pessoas e por um tempo contínuo (31).

Não foram encontradas recomendações no National Institute for Health and Care Excellence (NICE), no All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) e no Scottish Medicines Consortium (SMC) acerca do uso da vacina MenACWY (conjugada) para pacientes adolescentes. Contudo, a imunização com a vacina MenACWY (conjugada) foi adicionada ao programa nacional de imunização inglês em agosto de 2015, em substituição a vacina MenC (conjugada) (32,33), seguindo recomendações do Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) em resposta ao número crescente de casos de MenW na Inglaterra e no País de Gales. Na oportunidade, o JCVI reforçou que, na ausência de evidências mais robustas sobre as respostas imunológicas contra o sorogrupo MenC provenientes da vacina tetravalente frente a vacina monovalente, o preço da vacina MenACWY (conjugada) deveria ser comparável a vacina MenC (conjugada) (32,34).

No Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) também não foi encontrada recomendação para a pergunta de pesquisa deste relatório. No entanto, em 2012, o CADTH elaborou um *Rapid Response Reports: summary of abstracts* intitulado *Quadrivalent Meningococcal Vaccination Programs for Children and Adolescents: Clinical Evidence, Risks, and Cost-Effectiveness* onde relatam como evidência dois estudos de avaliação econômica e quatro diretrizes (35). Dentre esses, um estudo de custo-efetividade realizado no Canadá conclui que a dose de reforço de vacinas meningocócicas aos 12 anos de idade, após vacinação de rotina na idade de um ano do indivíduo, é benéfica, sendo a vacina MenC (conjugada) a mais econômica, podendo reduzir a carga da DM em 55%, e a vacina MenACWY (conjugada) a mais eficaz, podendo reduzir a carga da DM em 78% a um custo de US\$ 31.000 por QALY (35,36). Além disso, em duas diretrizes canadenses, a administração rotineira da vacina meningocócica em adolescentes, incluindo aqueles que receberam a vacina do sorogrupo C em idade mais jovem, é recomendada. De acordo com essas diretrizes, a escolha entre a vacina MenC e MenACWY (conjugadas) dependem da carga da doença e da disponibilidade de recursos financeiros (35,37,38).

Por fim, não foi encontrado recomendação acerca da vacina MenACWY (conjugada) para indivíduos de 11 e 12 anos no Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). Contudo, desde abril de 2019, a vacina MenACWY-TT (Nimenrix®) é fornecida aos adolescentes de 14 a 16 anos e para algumas crianças a partir da sexta semana de vida pelo National

Immunisation Program (NIP) do Departamento de Saúde do Governo Australiano, após indicação do Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI), grupo técnico responsável por dar suporte ao Ministro da Saúde sobre temas relacionados ao NIP e a imunização (39).

12. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A vacina meningocócica ACWY conjugada com a proteína toxoide tetânico (vacina MenACWY-TT) induziu respostas imunes protetoras nos adolescentes, principalmente de 12 e 15 anos de idade, contra os sorogrupos A, C, W e Y entre um mês até um ano após a dose de reforço, em indivíduos previamente imunizados com a vacina MenC-TT em dose única entre 14 meses e 3 anos de idade. A vacina MenACWY-TT também induziu resposta imune protetora de memória contra os polissacarídeos de membrana do meningococo sorogrupo C (MenC-PS) nos pacientes adolescentes. Contudo, a não inferioridade da vacina MenACWY-TT não foi comprovada frente a vacina MenC-TT um ano após a dose de reforço, em se tratando do título de rSBA contra o MenC. Essas evidências foram consideradas de moderada a alta qualidade, embora tenham sido extraídas de um único ensaio clínico randomizado.

As vacinas meningocócicas ACWY (conjugada) mostraram pouca capacidade para gerar efeitos indesejáveis. A maioria das reações adversas estavam relacionadas com a aplicação da vacina e se apresentavam de forma leve a moderada, desaparecendo espontaneamente no decorrer dos dias. Salienta-se que estes achados são provenientes de evidência indireta.

O impacto orçamentário incremental da ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS para adolescentes de 11 e 12 anos de idade, em um horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), apresentou valores consideráveis e que requerem atenção. Em um cenário considerando que todos os indivíduos de 11 anos seriam vacinados, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 148 milhões no primeiro ano e de R\$ 744 milhões ao final de cinco anos. Visando mitigar as limitações inerentes às estimativas em um impacto orçamentário, foram utilizados valores de coberturas vacinais que consideraram a experiência brasileira do Programa Nacional de Imunizações com os adolescentes. Em um cenário considerando uma cobertura vacinal de 37,8%, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 91 milhões por ano e de R\$ 456 milhões ao final de cinco anos. Este cenário parece ser o que mais se aproxima da realidade atual no Brasil, mas é preciso cautela quanto a este resultado, pois esta cobertura vacinal pode se elevar consideravelmente, caso o uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) seja ampliado no SUS. Em um cenário com uma cobertura vacinal de 80,0%, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$142 milhões ao ano e de R\$ 714 milhões no acumulado de cinco anos.

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) tem sido utilizada em alguns países como dose de reforço em adolescentes e adultos jovens, almejando a prevenção da DM e a redução nas taxas de colonização do meningococo. Foram encontradas recomendações favoráveis à vacina meningocócica ACWY (conjugada) se baseando no número

crecente de casos do sorogrupo W da *N. meningitidis* e em uma possível relação favorável entre o seu custo e o seu benefício. Mas também foram encontradas recomendações para que se avaliassem o preço desta vacina quadrivalente, uma vez que ainda suscitam dúvidas quanto a sua imunogenicidade frente à monovalente no que tange ao sorogrupo C, que ainda se caracteriza como o principal causador da DM dentre os sorogrupos identificados em todo o mundo, inclusive no Brasil. Além disso, é válido mencionar que a escolha da vacina MenACWY-TT para ser fornecida aos adolescentes e adultos jovens de 14 a 16 anos de idade na Austrália pode estar relacionado com a sua indicação para algumas crianças a partir da sexta semana de vida naquele País, haja vista que as demais vacinas possuem indicação para crianças a partir do segundo mês de vida e a partir do nono mês de vida.

Por fim, há que se destacar que a solicitação de ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no SUS foi da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS) do Ministério da Saúde e que a proteção ampliada contra os sorogrupos A, W e Y da *N. meningitidis* pode proporcionar uma aceitabilidade maior dos indivíduos à vacinação nesta faixa etária. Ademais, segundo informações da própria SVS, não haverá a necessidade de adequação da infraestrutura existente caso a vacina meningocócica ACWY (conjugada) tenha o seu uso ampliado, o que favorece a sua implementação.

13. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Diante do exposto, a Conitec, em sua 87ª Reunião Ordinária, realizada no dia 03 de junho de 2020, deliberou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação do SUS. Considerou-se a necessidade de evidências que demonstrem a efetividade ou a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no decorrer dos anos após a dose única ou de reforço em adolescentes; a baixa incidência do sorogrupo W da *N. meningitidis* atualmente no Brasil, apesar do seu maior percentual de letalidade dentre os demais sorogrupos no País; o custo unitário da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e a estimativa do impacto orçamentário incremental referente à sua ampliação de uso no SUS.

14. CONSULTA PÚBLICA

A consulta pública (CP) nº 23/2020 foi realizada entre os dias 24 de junho de 2020 e 13 de julho de 2020. Ao todo, foram recebidas 1.074 contribuições, sendo 35 (3,3%) provenientes de pessoa jurídica e 1.039 (96,7%) de pessoas físicas. Houve 835 (77,8%) contribuições por meio do relatório de experiência ou opinião e 239 (22,2%) por meio do relatório técnico-científico. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do sítio da Conitec, em formulário próprio.

O formulário de contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em cinco blocos de perguntas, a saber: (i) recomendação preliminar da Conitec; (ii) evidências clínicas; (iii) avaliação econômica; (iv) impacto orçamentário e (v) contribuição além dos aspectos citados.

O formulário de experiência ou opinião também é composto por duas partes, a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição acerca do relatório em consulta, que está estruturada em três blocos de perguntas, a saber: (i) recomendação preliminar da Conitec; (ii) experiência prévia com a tecnologia e (iii) experiência prévia com outra tecnologia para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura completa; b) identificação e categorização das ideias centrais e c) discussão. Desta forma, na sequência, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das participações se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br>).

14.1. Contribuições técnico-científicas

Perfil dos participantes

Houve 239 contribuições técnico-científicas, sendo 221 realizadas por pessoa física. A maioria destas contribuições (184) foi realizada por profissionais de saúde. Outras características dos participantes estão relacionadas nas Tabelas 2 e 3, a seguir.

Tabela 2. Contribuições técnico-científicas da CP nº 23/2020.

Tipo de contribuição	Número de contribuições (%)
<i>Pessoa física</i>	221 (92,5)
Paciente	7 (3,2)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	15 (6,8)
Profissional de saúde	184 (83,3)
Interessado no tema	15 (6,8)
<i>Pessoa Jurídica</i>	18 (7,5)
Empresa fabricante da tecnologia	3 (16,7)
Instituição de saúde	2 (11,1)
Secretaria Estadual de Saúde	2 (11,1)
Secretaria Municipal de Saúde	3 (16,7)
Sociedade médica	4 (22,2)
Grupos/associação/organização de pacientes	2 (11,1)
Outra	2 (11,1)
Total	239 (100,0)

Tabela 3. Características demográficas de todos os participantes (pessoa física) da CP nº 23/2020.

Características dos participantes	Número de contribuições (%)
<i>Sexo</i>	
Feminino	192 (86,9)
Masculino	29 (13,1)
<i>Cor ou etnia</i>	
Amarelo	4 (1,8)
Branco	169 (76,5)
Indígena	0
Pardo	38 (17,2)
Preto	10 (4,5)
<i>Faixa etária</i>	
Menor que 18 anos	1 (0,5)
18 a 24 anos	2 (0,9)
25 a 39 anos	70 (31,7)
40 a 59 anos	124 (56,1)
60 anos ou mais	24 (10,9)
<i>Regiões brasileiras</i>	
Norte	5 (2,3)
Nordeste	46 (20,8)
Sul	34 (15,4)
Sudeste	130 (58,8)
Centro-oeste	6 (2,7)

Análise das contribuições

Das 239 contribuições oriundas do formulário técnico-científico, 145 (60,7%) apresentaram comentários. Dentre todas as participações, 12 (5,0%) assinalaram como “concordo”, 19 (8,0%) como “não concordo e não discordo” e 208 (87,0%) como “discordo”.

Concordam com a recomendação preliminar

Entre as 12 que concordam, três (25,0%) apresentaram comentários adicionais. Apenas uma contribuição com comentário demonstrou, de fato, concordância com a recomendação preliminar da Conitec. Para o contribuinte, devido a cobertura vacinal em bebês ser maior, seria melhor investir em vacina contra o sorogrupo B nesta faixa etária. O comentário está descrito na sequência:

“Manter a vacina meningo C para o adolescente - que no país a cobertura ainda não é eficiente - e investir na vacina contra meningite B, introduzindo no calendário dos bebês já que está em segundo lugar dentre as que causam doença invasiva. No bebê se trabalha melhor a cobertura.”

As outras contribuições, provavelmente, foram inseridas equivocadamente, pois o seu conteúdo deixa evidente uma preocupação com a prevenção que as vacinas propiciam diante das doenças infecciosas, conforme os comentários a seguir:

“A grande maioria das doenças infecto contagiosas pode ser prevenidas através da vacinação.”

“Pelo fato de termos a Vacina Meningocócica Conjugada no calendário de rotina do PNI.”

Não concordam e não discordam da recomendação preliminar

Das 19 que não concordam e nem discordam, oito (42,1%) apresentaram comentários adicionais. Algumas participações destacaram a gravidade da DM e praticamente todas reconheceram a importância da vacina como prevenção. A seguir, segue uma contribuição do Conselho Federal de Enfermagem:

“Apesar da necessidade de evidências que demonstrem a efetividade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no decorrer dos anos após a dose única ou de reforço em adolescentes, considera-se extremamente relevante a incidência do sorogrupo W da N. meningitidis em algumas regiões do Brasil em razão grau de letalidade em comparação com os demais sorogrupos. Assim, pondera-se que devido à baixa capacidade para gerar reações adversas, a ampliação do uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para

adolescentes de 11 e 12 anos de idade, deveria ocorrer em regiões onde há maior prevalência da doença, a exemplo de outras vacinas que fazem parte de calendários regionais.”

Discordam da recomendação preliminar

Dentre as 208 contribuições cuja atribuição foi “discordo”, 134 (43,5%) apresentaram comentários adicionais. Essas participações tiveram como ideia principal o direito à saúde; a gravidade da DM; os adolescentes como principais portadores e transmissores da bactéria; a importância da prevenção contra os outros sorogrupos; a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) ao longo do tempo; o preço da vacina em questão para o indivíduo e o impacto na prevenção frente ao impacto no tratamento dos pacientes. De uma maneira geral, as contribuições se basearam nos principais pontos discutido pelo Plenário com o propósito de que a recomendação preliminar fosse reconsiderada. Para tal, uma variedade de referências, artigos e pareceres técnicos foram anexados por alguns participantes. Todo este conteúdo foi analisado pela SE da Conitec e será apresentado a seguir, de forma resumida e categorizada, conforme as considerações do Plenário em sua recomendação preliminar e outros aspectos pertinentes.

- **A epidemiologia da DM no Brasil**

Um profissional de saúde anexou em sua participação um Boletim Epidemiológico oriundo da Vigilância da Doença Meningocócica da Secretaria de Estado da Saúde de Santa Catarina, onde foi possível verificar a evolução dos casos confirmados, da incidência, dos óbitos e da letalidade por DM naquele Estado, entre 2007 e 2019. Além disso, observou-se o aumento da presença do sorogrupo W dentre os casos confirmados de DM no decorrer dos anos; a presença deste sorogrupo em praticamente todas as faixas etárias no ano de 2019 e que este sorogrupo juntamente com o sorogrupo C foram responsáveis pelos maiores percentuais de óbito e de letalidade neste mesmo ano.

Seguindo esta lógica, um profissional da Secretaria da Saúde do Paraná anexou alguns dados epidemiológicos da DM no Estado, onde verificou-se o predomínio do sorogrupo C na frequência de casos e de óbitos no período de 2010 e 2019 e da presença dos sorogrupos W e Y de forma constante e em praticamente todas as faixas etárias a cada ano, apesar de apresentar uma frequência menor.

Por meio de um Parecer Técnico, a Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS) reforçou que os sorogrupos W e Y estão presentes, e, de forma crescente, entre os casos confirmados de DM no Brasil de 2010 a 2019. Além disso, alertou que estes mesmos sorogrupos foram detectados em pelo menos nove Estados, distribuídos em todas as regiões do Brasil, no ano de 2019.

Em sua contribuição, a Sociedade de Infectologia do Estado do Rio de Janeiro (SIERJ) anexou o estudo de Parikh *et al.*, 2020 (40), que descrevem sobre a epidemiologia da DM em cada continente e as tendências ao longo do tempo; os

sorogrupos envolvidos; o impacto dos programas de imunização meningocócica e as necessidades futuras de eliminar a DM. Para os autores, devido ao recente surgimento e disseminação de uma cepa do sorogrupo W altamente virulenta, tem havido uma rápida implementação da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes e adultos jovens e, em alguns países, para as crianças.

Na sequência, seguem mais alguns exemplos de contribuições que também trataram da epidemiologia da DM:

“A Neisseria meningitidis é responsável pela doença meningocócica (DM) em seres humanos, com letalidade variando em torno de 10%, na dependência de diferenças regionais, mesmo em indivíduos tratados e causa de sequelas importantes em mais de 20% dos casos. Em geral os picos da doença são reportados em todo o mundo, principalmente em menores de um ano e adolescentes. O padrão da DM é imprevisível com surtos e epidemias causados pelos sorogrupos A, B, C, W, Y e X, variando com a região geográfica, períodos de tempo e idade dos acometidos. Essa imprevisibilidade também é verificada nos períodos endêmicos, com a alternância de sorogrupos prevalentes nas diversas regiões do planeta.”

Sociedade de Pediatria do Estado do Rio de Janeiro (SOPERJ)

“Acredito que o Programa Nacional de Imunização deve sempre oferecer a cobertura mais ampla para população principalmente nesse caso tratando-se de uma doença imprevisível e com alta letalidade. A doença meningocócica acontece em surtos e epidemias, é uma grande preocupação dos pais principalmente pela progressão e sequelas gravíssimas. Sabe-se que o adolescente é um importante portador da bactéria. Essa população sendo vacinada com a vacina ACWY (maior cobertura) impactará positivamente tanto para eles como para demais grupos etários.”

Interessado no tema

- **A efetividade e a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no decorrer dos anos**

No documento anexado pela Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo (SES-SP), pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) foi referenciado e descrito alguns estudos que avaliaram a imunogenicidade e a efetividade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) ao longo dos anos. Os estudos de Borja-Tabora *et al.*, 2013 (41); 2015 (42); 2020 (43); Baxter *et al.*, 2014 (44); Cohn *et al.*, 2017 (45) e Im *et al.*, 2019 (46) foram aqueles que mais se aproximaram da pergunta de pesquisa deste Relatório de Recomendação.

Borja-Tabora *et al.*, 2013 (41) realizaram um ECR, de fase IIb, aberto, paralelo e multicêntrico, que avaliou a imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY conjugada com toxoide tetânico (MenACWY-TT) frente a vacina meningocócica ACWY não conjugada (MPSV4) em adolescentes e adultos de 11 a 55 anos de idade por três anos. Considerando apenas a faixa etária de 11 a 17 anos, após três anos da dose inicial do estudo, os títulos de anticorpo bactericida sérico de coelho (rSBA) ≥ 8 foram mantidos entre os participantes do estudo nos seguintes percentuais: sorogrupo A = 100,0%; sorogrupo C = 99,1%; sorogrupo W = 99,5% e sorogrupo Y = 99,5%. Valores que sugerem proteção contra a DM após três anos, segundo os autores. Dando sequência ao estudo anterior, Borja-Tabora *et al.*, 2015 (42) mediram estes títulos após cinco anos e encontraram os seguintes percentuais: sorogrupo A = 92,8%; sorogrupo C = 80,3%; sorogrupo W = 74,0% e sorogrupo Y = 81,3%. Ainda segundo os autores, valores que também sugerem proteção contra a DM em boa parte dos participantes. Por fim, Borja-Tabora *et al.*, 2020 (43) avaliaram parte dos pacientes oriundos dos estudos anteriores e, após dez anos, os percentuais dos sorogrupos foram: sorogrupo A = 78,8%; sorogrupo C = 91,2%; sorogrupo W = 69,3% e sorogrupo Y = 85,4%. Resultados que continuam sugerindo proteção contra a DM ao longo do tempo para a maioria dos participantes, de acordo com os autores.

Baxter *et al.*, 2014 (44) realizaram ensaio clínico, aberto, paralelo e multicêntrico, que avaliou a persistência por cinco anos após a vacinação primária com a vacina meningocócica ACWY conjugada com a proteína CRM₁₉₇ (MenACWY-CRM) ou com a vacina meningocócica ACWY conjugada com toxina diftérica (MenACWY-DT); a persistência por dois anos da vacina MenACWY-CRM após uma dose de reforço no terceiro ano da vacinação primária e o tempo para se realizar uma dose de reforço em indivíduos com 11 anos de idade. A imunogenicidade foi avaliada por meio dos títulos de anticorpo bactericida sérico humano (hSBA) e a população do estudo foi constituída de adolescentes e adultos jovens de 11 a 18 anos de idade. Segundo os autores, (i) os títulos de anticorpos diminuem aos 21 meses após a vacinação primária e permanecem relativamente estáveis em três e cinco anos, com dose única de MenACWY-CRM ou -DT; (ii) houve uma persistência robusta para os sorogrupos W e Y, em menor extensão para o sorogrupo C e baixa para o sorogrupo A aos 21 meses e (iii) a dose de reforço de MenACWY-CRM aos três anos se mostrou bem tolerada e induz uma resposta imune robusta, independente da vacina primária.

Cohn *et al.*, 2017 (45) realizaram uma avaliação da efetividade da vacina (EV) e da duração da proteção da vacina MenACWY-DT por meio de um estudo de caso-controle. Ao todo, 36 (20%) casos e 87 (44%) controles receberam MenACWY-DT. A estimativa geral de EV até oito anos após a vacinação foi de 69% para todos os sorogrupos, 77% para o sorogrupo C e 51% para o sorogrupo Y. O sorogrupo W não foi calculado devido ao tamanho da amostra. Em se tratando do tempo, a EV foi de 79% por um tempo inferior a um ano, 69% por um tempo entre um e três anos e de 61% entre três e oito anos.

Im *et al.*, 2019 (46) analisaram a efetividade da vacina MenACWY-CRM em dose única nas Forças Armadas da República da Coreia, com base nas mudanças no número de pacientes com DM desde a implementação do programa de vacinação, em 2013. Nas Forças Armadas, os recrutas, de 18 a 31 anos, recebiam uma dose única de MenACWY-CRM,

sem reforço, dentro de uma semana após entrar no exército, independentemente do histórico anterior de vacinação meningocócica. A taxa de vacinação deste estudo foi de 95,1%. A taxa de incidência reduziu de 0,52 casos por 100.000 indivíduos antes da implementação do programa (2008 a 2012) para 0,06 casos por 100.000 indivíduos após (2008 a 2013). Os casos confirmados de DM reduziram de onze para um e os óbitos de quatro para nenhum durante o mesmo período; a razão da taxa de incidência (IRR) foi de 0,12, representando uma efetividade da vacina de aproximadamente 88%, segundo os autores.

Estes estudos descritos, assim como vários outros que não foram considerados nesta análise, por motivos já informados, foram anexados por outras participações, como o da SVS/MS, em seu Parecer Técnico, e das empresas fabricantes da vacina meningocócica ACWY (conjugada).

- **O custo unitário da vacina e a estimativa do impacto orçamentário incremental**

Em sua contribuição, a SIERJ anexou o estudo de Christensen *et al.*, 2019 (47), que descreveu os resultados de um painel de especialista em vacina, com foco na prevenção da doença meningocócica invasiva (DMI), e discutiram métodos da avaliação de vacinas meningocócicas em alguns países. Para os especialistas, a imprevisibilidade da DMI complica uma avaliação precisa dos benefícios da vacina; as avaliações de custo-efetividade (ACE) devem incluir benefícios indiretos e a transparência no processo de tomada de decisão da vacina é benéfica e deve ser implementada sempre que possível.

Alguns comentários versaram sobre a disponibilização da vacina por meio do SUS como uma forma de garantir que toda a população tenha acesso à prevenção. A questão do custo da vacina para o indivíduo foi lembrada em muitas participações e atrelada às ideias do direito à saúde e do acesso de todos à vacina. Seguem alguns comentários oriundos das participações de profissionais de saúde:

“A melhor coisa que já surgiu na vida da população foi os imunobiológicos. A muitos anos estamos vivenciando a erradicação de doenças que matavam ou deixavam pessoas adultas e crianças com sequelas. As vacinas são o melhor meio de proteção contra as doenças e na rotina são de fácil acesso para a população.”

“Devido ao fato de que os adolescentes são a maioria dos portadores assintomáticos do meningococo sendo os maiores transmissores para crianças e pessoas de maior risco, o impacto na redução da morbidade e mortalidade pela doença meningocócica é inegável, reduzindo gastos com tratamento e internações. Vale salientar que os diferentes tipos de meningococo circulam de forma diferente nas regiões do país, portanto o uso da vacina que protege contra mais de um sorotipo garante uma proteção maior.”

Não foi encontrada participação que alterasse ou sugerisse um novo valor unitário para a vacina meningocócica ACWY (conjugada). Desta forma, sob este aspecto, atualizar o impacto orçamentário incremental torna-se desnecessário. Por outro lado, algumas participações sugeriram utilizar os gastos evitados com o tratamento da DM naqueles indivíduos acometidos como forma de reduzir os valores estimados do impacto orçamentário. Porém, considerando a incidência dos sorogrupos W e Y no Brasil, é razoável supor que os custos evitados com o tratamento destes pacientes não alterariam substancialmente o resultado final. Assim, de forma conservadora, a SE da Conitec julgou pertinente a manutenção das estimativas do impacto orçamentário incremental apresentadas na apreciação inicial da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os adolescentes de 11 e 12 anos. A seguir, mais algumas participações dos profissionais de saúde:

“Eles estão vendo apenas o impacto financeiro gerado pela implantação da vacina, e em saúde deve ser analisado também o benefício que causara para a população, meningite bacteriana é altamente letal, e quando não letal leva a sequelas neurológicas graves.”

“A meningite é uma doença grave, que quando não mata deixa sequelas. O custo do tratamento da doença é muito maior que a prevenção.”

- **A percepção de muitos participantes de que a vacina meningocócica ACWY (conjugada) já faz parte do Calendário Nacional de Vacinação**

Um dos contribuintes desta CP anexou um Documento Técnico que, dentre outras, continha orientações técnico-operacionais para a vacinação dos adolescentes com a vacina meningocócica ACWY (conjugada). Ao verificar a origem deste documento, foi possível perceber que a vacina em questão já estava sendo divulgada no sítio eletrônico da SES-SP como já incorporada no esquema vacinal para adolescentes de 11 e 12 anos de idade, seguindo recomendação do próprio Ministério da Saúde (MS). No sítio da SES de Minas Gerais também foi observado que a vacina meningocócica ACWY (conjugada) já consta no esquema vacinal contra a meningite por meio do SUS. Da mesma forma, o sítio do MS apresenta a vacina supracitada no calendário vacinal do adolescente. Posto isso, percebe-se a razão pela qual muitas contribuições não concordavam com a “retirada” da vacina meningocócica ACWY (conjugada) do Calendário Nacional de Vacinação. Seguem alguns comentários:

“A ocorrência de epidemias ou surtos é imprevisível e tem repercussões imediatas sobre a população pela necessidade de se internar todos os casos suspeitos imediatamente após o início dos sintomas. Dessa forma, é de suma importância a manutenção da vacina meningocócica ACWY como uma estratégia de prevenção.”

SES de Alagoas

“É necessário manter a vacina a disposição pelo SUS para nossas crianças e adolescentes. Essa doença é grave e pode deixar sequelas, incorrendo em sofrimento e em prejuízos financeiros para o Estado com o tratamento dos possíveis doentes.”

Familiar, amigo ou cuidador

“Desde 2019 o Ministério de Saúde, em continuidade às estratégias de controle e diante da circulação emergente em algumas regiões do país dos demais sorogrupos, anunciou a implantação da vacina conjugada ACWY em substituição à vacina Meningo C na dose em adolescentes. Esta medida já foi viabilizada por reservas financeiras já garantidas no planejamento da incorporação do novo imunobiológico, sendo factível sua continuidade.”

Profissional de saúde

A SVS/MS, por meio do Parecer Técnico que anexou em sua participação, reforçou que o receio pelo desabastecimento da vacina meningocócica C (conjugada) foi um dos motivos da aquisição e da distribuição da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os adolescentes, suprimindo, desta forma, a necessidade do PNI. Esta informação também se encontra na Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS.

- **As contribuições das empresas fabricantes da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e com registro no Brasil**

A empresa Sanofi anexou um documento estruturado onde descreve sobre a epidemiologia da DM; os adolescentes e seu papel como portadores da *N. meningitidis* e como são elaboradas as recomendações sobre a introdução da vacina ACWY em outros países. Neste último tópico, a empresa menciona sobre os grupos consultivos que auxiliam os gestores nacionais na tomada de decisão acerca das imunizações. Além disso, o documento também trata das vacinas ACWY e suas evidências de imunogenicidade e efetividade. Dentre as referências citadas e descritas neste ponto, Keyserling *et al.*, 2005 (48) foi o estudo que mais se aproximou dos critérios de inclusão da pergunta proposta neste Relatório de Recomendação.

Keyserling *et al.*, 2005 (48) realizaram um ensaio clínico, entre adolescentes e adultos jovens de 11 a 18 anos de idade, que avaliou a imunogenicidade e o perfil de segurança da Vacina MenACWY-DT em comparação com MPSV-4 após uma vacinação inicial e uma avaliação de acompanhamento de três anos seguido de uma dose de reforço com MenACWY-DT. Segundo os autores, ambas as vacinas foram bem toleradas e a persistência de SBA em três anos ocorreu em quem foi previamente vacinado com MenACWY-DT, assim como as respostas na dose de reforço, que também foram consistentes com a memória imunológica para todos os sorogrupos em participantes previamente vacinados com MenACWY-DT.

A empresa GlaxoSmithkline (GSK) também anexou um documento estruturado em tópicos, onde aborda o perfil epidemiológico da DM e a importância da proteção de espectro ampliado; algumas considerações acerca do impacto orçamentário e dados sobre imunogenicidade e proteção sustentada da vacina meningocócica ACWY, especialmente a vacina quadrivalente conjugada com CRM. Com relação a este último ponto, alguns estudos também foram referenciados e citados, mas aquele que mais se aproximou da pergunta de pesquisa deste Relatório de Recomendação foi Baxter *et al.*, 2014 (44), já descrito anteriormente

A seguir, alguns comentários da empresa GSK:

“Neste contexto, evidenciamos que há aumento de casos de sorogrupo W em regiões específicas no Brasil e ocorrência de surtos em países da América Latina, associados ao mesmo sorogrupo, o que justifica a oportuna implementação de uma vacina meningocócica ACWY no Programa Nacional de Imunizações, para os adolescentes, visando não somente a proteção direta desses indivíduos, mas a redução do estado de portador.”

“Desta forma, faz-se necessária uma avaliação mais ampla dos custos envolvidos para a compreensão adequada quanto ao impacto econômico da incorporação da vacina meningocócica ACWY, bem como da economia gerada pela efetividade da proteção conferida pelo produto.”

A empresa Pfizer anexou um relatório contextualizando a DM como um problema de saúde. Enfatizou os impactos provenientes da DM; os dados epidemiológicos desta condição; a experiência internacional no uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada), bem como algumas evidências que sustentam a imunogenicidade desta vacina ao longo dos anos; propôs um novo impacto orçamentário e realizou uma análise crítica do Relatório de Recomendação submetido à CP. Em seu relatório, a Pfizer propôs uma nova pergunta PICO, onde a intervenção foi a vacina meningocócica ACWY conjugada com toxoide tetânico e os comparadores foram a vacina meningocócica ACWY conjugada com CRM, conjugada com DT e não conjugada; a vacina meningocócica C e a não imunização. A SE da Conitec julgou que o PICO estava divergente da pergunta inicial de pesquisa e não encontrou informações no impacto orçamentário que pudessem alterar aquele que foi apresentado na apreciação inicial do tema em questão.

14.2. Contribuições de experiência ou opinião

Perfil dos participantes

Foram recebidas 818 contribuições de pessoas físicas, sendo a maioria (552) proveniente de profissionais da saúde e 17 de pessoa jurídica. O detalhamento do perfil das contribuições pode ser visualizado nas Tabelas 4 e 5.

Tabela 4. Contribuições de experiência e opinião da CP nº 23/2020.

Tipo de contribuição	Número de contribuições (%)
<i>Pessoa física</i>	818 (98,0)
Paciente	36 (4,4)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	83 (10,1)
Profissional de saúde	552 (67,5)
Interessado no tema	147 (18,0)
<i>Pessoa jurídica</i>	17 (2,0)
Empresa	3 (17,6)
Instituição de saúde	1 (5,9)
Secretaria Estadual de Saúde	2 (11,8)
Secretaria Municipal de Saúde	7 (41,2)
Sociedade médica	1 (5,9)
Grupos/associação/organização de pacientes	3 (17,6)
Total	835 (100,0)

Tabela 5. Características demográficas dos participantes (pessoa física) da CP nº 23/2020.

Características dos participantes	Número de contribuições (%)
<i>Sexo</i>	
Feminino	673 (82,3)
Masculino	145 (17,7)
<i>Cor ou etnia</i>	
Amarelo	20 (2,4)
Branco	490 (59,5)
Indígena	1 (0,1)
Pardo	257 (31,4)
Preto	50 (6,1)
<i>Faixa etária</i>	
Menor que 18 anos	0
18 a 24 anos	21 (2,6)
25 a 39 anos	373 (45,6)
40 a 59 anos	379 (46,3)
60 anos ou mais	45 (5,5)
<i>Regiões brasileiras</i>	
Norte	16 (2,0)
Nordeste	305 (37,3)
Sul	134 (16,4)
Sudeste	336 (41,1)
Centro-oeste	27 (3,3)

Avaliação das contribuições

Do total de 835 contribuições recebidas, 33 (4,0%) concordaram com a recomendação preliminar da Conitec, 57 (6,8%) não concordaram e nem discordaram e os demais 745 (89,2%) discordaram.

Concordam com a recomendação preliminar

Dentre as 33 contribuições cuja atribuição foi “concordo”, 17 (51,5%) apresentaram comentários adicionais. Apenas uma contribuição com comentário demonstrou, de fato, concordância com a recomendação preliminar da Conitec, afirmando que o recurso direcionado a esta vacina não se justificaria frente a baixa adesão e a duração da imunogenicidade, conforme descrito a seguir:

“Acredito que a baixa adesão e a curta duração da proteção conferida pela vacina não justifica o gasto público”

Nas demais contribuições, o conteúdo discordava da recomendação preliminar, deixando evidente um contentamento com a ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) e com a possibilidade de proteção da DM proveniente de outros sorogrupos. Além disso, ressaltaram a gravidade da DM, a condição dos adolescentes como principais portadores da *N. meningitidis* e o custo com o tratamento dos pacientes frente ao custo com a vacinação, conforme os comentários a seguir:

“Os adolescentes so tem a ganhar pois é uma vacina cara que so tem na rede privada.”

“A inclusão dessa vacina no calendário do PNI é imprescindível! Os adolescentes são vetores da doença, e a imunização dessa população pode conter boa parte da proliferação da meningite meningocócica, inclusive do sorogrupo W que vem ganhando importância no Brasil, após a incorporação da vacina do sorogrupo C para bebês. Inclusive, seria bacana estudar também a incorporação da vacina do sorogrupo B em bebês.”

“Estamos vivendo tempos difíceis sobre o cenário da Pandemia de Covid-19, em se tratando de imunizações principalmente quanto aos nossos adolescentes toda a recomendação de proposta de ampliação principalmente quanto a meningite sempre será de suma importância Nacional.”

Não concordam e não discordam da recomendação preliminar

Considerando as contribuições cuja a atribuição foi “não concordo e nem discordo”, 28 (49,1%) apresentaram comentários adicionais. Alguns participantes enalteceram gravidade da DM, a importância da prevenção, os adolescentes como principais portadores da bactéria e a dificuldade de acesso a vacina devido aos seus custos. Houve também os pacientes quem mencionaram sobre a equidade do sistema, pois a prevenção da doença existe e todos tem direito à saúde. Outros se mostraram favoráveis, mas acreditam que o momento não seja oportuno devido a pandemia provocada pelo SARS-Cov-2 e devido a uma baixa cobertura vacinal nesta faixa etária, o que prejudicaria a eficiência dos recursos investidos. A seguir, seguem algumas contribuições:

“Em se tratando de doença grave imunoprevenível acho prudente a introdução da vacina acwy no pni. Discordo com a faixa etária, em se tratando de reforço deveria ser para crianças de 12 meses e adolescentes de 11 e 12 anos.”

“Esta vacina é muito importante para evitar lesões nas meninges das crianças. Uma vacina muito cara, que não é acessível a grande parte da população brasileira”

“A imunização consiste hoje na melhor forma de prevenção a doenças e apresenta excelentes resultados, a inclusão da vacina meningocócica ACWY no calendário do adolescente foi uma conquista inestimável, é inadmissível que se permita que nossos adolescentes fiquem doentes e tenha sua rotina de vida, de crescimento prejudicadas por doenças que podem ser imunopreveníveis. Retirar a vacina meningocócica ACWY do calendário seria um retrocesso.”

“Concordo que a vacinação deve ser ofertada sim, mas não como prioridade nesse momento por conta da pandemia.”

“Considero a implantação da vacina nessa faixa etária de extrema importância considerando, especialmente, o grande número de portadores assintomáticos. No entanto essa ação deve vir em momento mais oportuno e acompanhada de estratégias eficazes para chamamento e adesão desse grupo que é, particularmente, difícil de se alcançar. Entendo que o momento agora é conturbado demais para isso. E implantar sem alcançar coberturas razoáveis não trará o resultado que queremos e que justificaria todo o investimento.”

Discordam da recomendação preliminar

Dentre as 745 contribuições cuja atribuição foi “discordo”, 485 (65,1%) apresentaram comentários adicionais. Abaixo, seguem os resultados categorizados de acordo com a ideia principal de cada participação, a saber: a gravidade da DM; a importância da prevenção; os adolescentes como principais portadores e transmissores da bactéria; o impacto na prevenção frente ao impacto no tratamento da DM e o custo da vacina para o indivíduo.

- **A gravidade da DM**

A morbidade e a mortalidade da DM estão entre as principais preocupações demonstradas nas contribuições e foram relatadas tanto de forma isolada quanto em conjunto com outras ideias centrais. Alguns comentários evidenciaram a epidemiologia da DM, uma condição que teve a sua prevalência reduzida nos últimos anos no Brasil, mas que se apresenta como um problema de saúde pública devido ao seu poder de contágio e a sua gravidade. Somando-se a tudo

isso, muitos comentários reforçaram que os adolescentes são os principais portadores da *N. meningitidis*, podendo transmiti-la para todas as faixas etárias; reconheceram os avanços com a inclusão da vacina meningocócica C no Calendário Nacional de Vacinação e enfatizaram a importância da imunização com todos os sorogrupos possíveis. A seguir, uma amostra das participações:

“Mesmo que o número de casos seja baixo, a taxa de letalidade é alta. Sendo assim, a imunização a partir da vacina conjugada é importante para que o número de casos diminua ainda mais”

“A vacina é uma das principais e mais eficiente forma de prevenção das meningites. A doença meningocócica está associada a altas taxas de letalidade e sequelas permanentes ou de longo prazo entre os sobreviventes, incluindo complicações neurológicas, perda de membros, perda auditiva e paralisia. É uma infecção de rápida evolução, gravidade e letalidade, com característica de causar surto epidêmico e mesmo epidemias.”

“Não concordo, pois a doença meningocócica é extremamente grave. Desde a incorporação da vacina MenC no PNI esse sorogrupo tem diminuído e outros sorogrupos tem ganhado destaque, como o sorogrupo W no sul do país. Esse sorogrupo que é um dos principais nos países vizinhos como Chile e Argentina é super virulento, com sintomatologia atípica, por exemplo diarreia, o que dificulta o diagnóstico, atrasando-o e ainda é altamente letal. Sabemos que esse sorogrupo acomete principalmente adolescentes e adultos jovens, apesar de nos últimos anos também estar acometendo criança pequena e idoso. Portanto, esse aumento chama a atenção no nosso país e faz-se essencial a incorporação dessa vacina no SUS aos nossos adolescentes.”

“Penso de duas formas: na proteção individual de cada adolescente, enquanto mãe. E enquanto, profissional da saúde, vejo o benefício pela coletividade. Quanto maior a cobertura desta vacina entre adolescentes, logicamente cria-se uma imunidade de rebanho protegendo aqueles à sua volta. Mesmo que a circulação de determinado sorotipo seja menor, ele é tão perigoso quanto os outros, podendo causar óbitos ou sequelas irreversíveis.”

“A vacina meningocócica ACWY foi uma conquista do povo brasileiro por meio do Programa Nacional de Imunizações e amplia a proteção da DMI para os adolescentes que funcionam como carreador da bactéria e conseqüentemente transmissão para outras faixas etárias na comunidade, diante disto é importante que a vacina permaneça no

calendário nacional de vacinação, visto que, a doença meningocócica é imprevisível, ocorre em indivíduos previamente hígidos e apresenta grande letalidade.”

“Discordo porque vacinar é um ato de cuidar, extremamente importante para a saúde pública do nosso país. Temos visto cada vez mais, principalmente agora com a COVID 19, a importância do papel das Vacinas na prevenção de doenças e o adolescente, por conta do seu estilo de vida torna-se também foco de muitas doenças, como Meningite ACWY e não somente tipo C. Acredito também que a questão, conforme relatório disponibilizado de vocês, do significativo impacto econômico para os cofres público, deve ser uma questão secundária quando se fala em salvar vidas. A meningite W pode ser menos frequente no Brasil hoje em dia, mas como bem destacado por vocês, é a que mais MATA, e se for possível salvar 1 vida que seja de um adolescente o custo e impacto nos cofres públicos terá valido a pena. Me orgulho quando falo de nosso calendário de vacinação e o importante papel do SUS nesta questão, um dos mais completos calendários do mundo e não adotar MenACWY seria um retrocesso.

- **A importância da prevenção**

A prevenção foi a ideia central mais registrada pelos participantes, com o desejo de se ampliar a imunização para os demais sorogrupos, além do C já disponível no SUS, e para outras faixas etárias. Assim como dito anteriormente, muitos participantes demonstraram conhecimento acerca da epidemiologia da DM, tanto em nível mundial quanto em nível nacional. Para muitos participantes, a pandemia que assola toda a humanidade deve servir de alerta e, de forma preventiva, as ações em saúde deveriam concentrar todos os esforços nas doenças contagiosas, em especial para aquelas que já possuem vacinas. Em alguns casos, os contribuintes também relataram experiências no cuidado de pessoas que tiveram DM e na gravidade das sequelas deixadas por essa condição. Já outros enfatizaram que a “saúde é direito constitucional” e que dessa forma o “Estado deveria providenciar a vacina para todos”. Contudo, houve participações que reconheceram os avanços do PNI e reforçaram o desejo que o País não retroceda e que continue como referência em vacinação. Na sequência, estão descritas algumas participações:

“Os números e casos ainda são altos perto de alguns países. Para um país que está sofrendo tanto com uma doença desconhecida não deveríamos dar oportunidade de outras doenças aumentarem, principalmente para as que já possuem vacina afim de prevenir isso.”

“Discordo da conitec pois sabe se que quanto mais vacinas disponíveis menor são as chances de termos surtos e até epidemia de uma determinada doença. Sabemos que no

Brasil registra casos de diversos tipos de meningites todos os anos nada melhor que ampliar a vacinação para evitar outros tipos da doença.”

“A proteção da vacina é importante para os adolescentes, já que perdem a imunidade da vacinação da infância depois de 5 anos, em média. A vacina quadrivalente abrange sua proteção para os subgrupos mais comumente encontrados, dando maior possibilidade de circulação aos adolescentes e diminuindo os casos da doença.”

“A meningite meningocócica é uma doença muito grave e que tem muita relevância para a saúde pública, por ser altamente contagiosa. A imunização da população com a vacina conjugada ACWY precisa fazer parte do calendário nacional de vacinação pois auxilia o processo de erradicação da doença considerando todos os tipos existentes e não somente um tipo específico.”

“Absurdo retirar uma vacina tão importante para a população nesta faixa etária, tenho uma filha com sequelas de meningite, ela pegou esta enfermidade em 1996, não havia vacinas para meningite bacteriana. Não tem lógica e é um direito assegurado na constituição de 1998, acaso a saúde é dever do Estado”.

“Vivi a disseminação da meningite, anos 70, e vi pessoas desesperadas perdendo entes queridos. Sei que a vacina é cara. Considero um direito constitucional e obrigação do estado providenciar a vacina para todos.”

“O Brasil é o único país com circulação majoritária do sorogrupo C. Os países em redor possuem ou circulação de W, de B ou de Y como majoritários. Na África e no Oriente Médio, existe uma maior circulação do sorogrupo A, com altíssima incidência e promoção de surtos de grande porte. Com a redução do sorogrupo C promovido no Brasil, a entrada destes novos sorogupos pode ocorrer com ampla força, muito pelo nosso país só se vacinar contra a C, e por sermos um país que recebe imigrantes de todas as partes pelo atual quadro de globalização e deslocamento de pessoas. O Brasil também sempre foi pioneiro em vacinação, estando na frente de muitos países, sendo inclusive considerado o melhor programa nacional de imunização do mundo. Assim, negar este avanço ao país significa ir contra o pioneirismo do programa no mundo e contra a proteção da população frente os riscos de transmissão vinda dos países ao redor.”

- **Os adolescentes como principais portadores e transmissores da bactéria**

A preocupação com os adolescentes serem os principais portadores e transmissores da bactéria também foi amplamente lembrada pelos participantes desta CP, sem deixar de considerar o potencial deste grupo para desenvolver a DM. Da mesma forma, evidenciaram esta preocupação de forma isolada e em conjunto com informações epidemiológicas, gravidade da DM e importância da prevenção, inclusive com a ampliação da imunização para os sorogrupos A, W e Y. Seguem alguns registros quanto a esta ideia central:

“A vacinação da faixa proposta contribui diretamente para o efeito rebanho de imunização, haja visto os adolescentes fazerem parte de um dos principais grupos portadores de colonização pelo meningococo. Por isso essa faixa deve ser vacinada no PNI”.

“Adolescentes são frequentemente portadores das bactérias causadoras da meningite em sua orofaringe, transmitindo-as e desenvolvendo casos graves dessa infecção quando não imunizados. Dessa forma, a imunização com vacina meningocócica ACWY nessa faixa etária evitaria doença invasiva com alta morbimortalidade.”

“A vacina amplia a proteção contra os meningococos A, W e Y, sendo recomendada nesse momento para os adolescentes que são os principais portadores do meningococo na nasofaringe, potenciais transmissores para as crianças. É um ganho para a população, visto que só estava disponível na rede privada.”

“Concordo que temos que ter a vacina Meningocócica para os adolescentes, pois eles são os portadores, colocando em risco crianças e idosos em risco. Esta doença é letal e rápida. Não podemos fechar os olhos para uma doença tão grave.”

- **O impacto na prevenção frente ao impacto no tratamento da DM**

O impacto causado pela DM foi lembrado constantemente, principalmente devido ao seu potencial para causar morbidade e mortalidade. A essas questões, alguns participantes também enfatizaram os possíveis recursos financeiros direcionados para a prevenção em comparação com aqueles direcionados para o tratamento. Vários tipos de custos podem ser imaginados dentre os vários registros nesta CP, mas, devido à complexidade da sua definição e valoração, não foram descritos de forma direta. Assim como foi visto anteriormente, esta ideia central também foi apresentada de forma conjunta com as demais. Alguns comentários foram descritos na sequência:

“A doença meningocócica é uma infecção bacteriana rara e perigosa, mas que pode ser evitada com a vacinação adequada. O tratamento se torna muito mais custoso do que a vacinação adequada.”

“O Programa de Imunização do Brasil busca a excelência. E embora haja um custo importante, os benefícios para essa faixa etária são primordiais. Penso que os custos das internações pela doença meningocócica e a reabilitação devido às sequelas sejam muito maiores.”

“Com a facilidade de locomoção, as pessoas se expõem mais a sorotipos de meningococo pouco comuns no país neste momento. Além disso, as meningites podem deixar sequelas gravíssimas e geram altos custos no tratamento e reabilitação.”

“A meningite matou há pouco tempo um colega de aula do meu filho. É uma doença que quando não leva à morte costuma deixar sequelas que trarão despesas ao estado pelo resto da vida da pessoa afetada. Por isso penso que não é uma economia inteligente retroceder na abrangência do tratamento.”

- **O custo da vacina para o indivíduo**

Algumas contribuições ressaltaram o custo da vacina para o indivíduo. Mencionaram que a disponibilidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS favoreceria o acesso da população à imunização contra os demais sorogrupos e, conseqüentemente, auxiliaria no combate à DM, reduzindo a possibilidade de surtos no País. Uma amostra dessas participações foi descrita na sequência:

“É super importante a vacinação para esta faixa etária, só quem perdeu e viu um adolescente falecer por esta doença sabe a tristeza.... e muitos pais não tem condições de pagar esta vacina para seus filhos.”

“Deve ser mantida, a população mais vulnerável merece essa ampliação de acesso. A dose na rede particular é cara, quase ninguém consegue ofertar essa dose aos filhos.”

“Tenho filhos e sei da importância dela, financeiramente eu não consigo pagar por ela, este ano meu mais velho tomou pela ubs e eu agradei este presente de proteção a ele”.

“Somos um país em desenvolvimento com inúmeras desigualdades sociais o quanto mais pudermos investir em prevenção mais economia faremos para investir em áreas que necessitam. Trata-se de uma vacina que pelo custo elevado não é acessível a muitas pessoas se conseguirmos garantir minimamente para uma faixa etária já é um avanço.”

14.3. Avaliação global das contribuições

No geral, as contribuições discordaram da recomendação preliminar da Conitec e buscaram contrapor as considerações do Plenário. Os participantes inseriram opiniões, experiências de vida e profissional; anexaram referências, artigos, pareceres técnicos e relatório com o objetivo de trazer evidências que pudessem subsidiar uma nova deliberação.

Os principais aspectos extraídos da avaliação de todas as participações sinalizam que há uma percepção por parte da sociedade que a vacina meningocócica ACWY (conjugada) faz parte do Calendário Nacional de Vacinação e que a sua retirada seria um retrocesso; que muitos estudos têm sugerido imunogenicidade e efetividade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) por tempo superior a um ano e que a incidência do sorogrupo W da *N. meningitidis* pode até ser considerada baixa no Brasil, mas em alguns Estados este sorogrupo vem se destacando e a sua letalidade tem se mostrado superior.

Ao final, conclui-se que as contribuições recebidas na CP da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação foram importantes e complementaram as evidências utilizadas e os estudos realizados para a elaboração deste Relatório Técnico.

15. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros do Plenário presentes na 90ª Reunião Ordinária da Conitec, no dia 02 de setembro de 2020, deliberaram, por unanimidade, recomendar a ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação.

Na apreciação da CP, os membros do Plenário entenderam que os questionamentos acerca da epidemiologia da DM no Brasil, principalmente com relação a emergência e a letalidade do sorogrupo W em algumas regiões do País, e da imunogenicidade e da efetividade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) por um tempo superior a um ano, incluindo as possíveis diferenças entre as suas proteínas carreadoras, foram atendidos diante das apresentações realizadas pela Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) e pelas contribuições da CP nº 23/2020. Diante do exposto, o Plenário deliberou pela recomendação favorável à ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 550/2020.

16. DECISÃO

PORTARIA SCTIE/MS Nº 46, DE 30 DE SETEMBRO DE 2020

Torna pública a decisão de ampliar o uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Ref.: 25000.195831/2019-08, 0016867069.

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

Art. 1º Ampliar o uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

HÉLIO ANGOTTI NETO

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A a Z. Meningites. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/meningites>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meningitis. Disponível em:<<https://www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
3. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2007 Jun 30;369(9580):2196–210.
4. Strelow VL, Vidal JE. Invasive meningococcal disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):653–8.
5. World Health Organization (WHO). Health topics. Meningitis. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/meningitis/en/>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
6. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013 Mar 22;62(RR-2):1–28.
7. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012 May 30;30 Suppl 2:B3–9.
8. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):397–403.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guidance. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management (CG102). Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg102>>. Acesso em: 15 abr. 2020.
10. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 May;10(5):317–28.
11. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):467–92.
12. Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM, Enwere G, Borrow R, Global Meningococcal Initiative. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2015 Apr;14(4):505–17.
13. Dretler AW, Roupael NG, Stephens DS. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1146–60.
14. Shaker R, Fayad D, Dbaibo G. Challenges and opportunities for meningococcal vaccination in the developing world. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1084–97.
15. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji Ali Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 9;37(21):2768–82.
16. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Jan;18(1):15–30.

17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>>. Acesso em: 16 abr. 2020.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Meeting information. ACIP Meeting Minutes Archive. February 2018 ACIP Minutes. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/minutes-archive.html>>. Acesso em: 16 abr. 2020.
19. Public Health Agency of Canada. Health. Healthy living. Vaccines and immunization. Vaccine-preventable diseases. Invasive meningococcal disease. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/vaccine-preventable-diseases/invasive-meningococcal-disease/health-professionals.html>>. Acesso em: 16 abr 2020.
20. Lingani C, Bergeron-Caron C, Stuart JM, Fernandez K, Djingarey MH, Ronveaux O, et al. Meningococcal Meningitis Surveillance in the African Meningitis Belt, 2004-2013. *Clin Infect Dis*. 2015 Nov 15;61 Suppl 5:S410–5.
21. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*. 2001 Oct 15;20 Suppl 1:S58–67.
22. MENACTRA: solução injetável. Responsável técnico: Mauricio R. Marante. São Paulo: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 09 mar. 2020.
23. MENVEO: pó liofilizado para solução injetável. Responsável técnico: Edinilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 30 mar. 2020.
24. NIMENRIX: pó liofilizado para solução injetável. Responsável técnico: Adriana L. N. Heloany. São Paulo: Laboratórios Pfizer Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 30 mar. 2020.
25. van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Knol MJ, Stoof SP, Sanders EAM, et al. Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017 Aug 24;35(36):4745–52.
26. van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Sanders EAM, Berbers GAM. Adolescent meningococcal serogroup A, W and Y immune responses following immunization with quadrivalent meningococcal A, C, W and Y conjugate vaccine: Optimal age for vaccination [Internet]. Vol. 35, *Vaccine*. 2017. p. 4753–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.007>
27. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1): e1–10.
28. Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Feb;28(2):86–91.
29. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, Ryall R, Bassily E, Bybel MJ, et al. Safety, Immunogenicity, and Immune Memory of a Novel Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine (MCV-4) in Healthy Adolescents [Internet]. Vol. 159, *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2005. p. 907. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.159.10.907>
30. Bernal N, Huang L-M, Dubey AP, Jain H, Bavdekar A, Lin T-Y, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. *Hum Vaccin*. 2011

31. Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Pharmaceutical Schedule. 2020. Disponível em: <<https://www.pharmac.govt.nz/tools-resources/pharmaceutical-schedule/community/>>. Acesso em: 12 mai. 2020.
32. Joint committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Public Health England (PHE). Vaccine coverage estimates for meningococcal ACWY (MenACWY) adolescent vaccination programme in schools across England in 2018/19 and GP based catch-up programme to end of August 2019. 2020. Health Protection Report. Volume 14, Number 2. Disponível em: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/860675/hpr0220_menACWY-vc.pdf>. Acesso em: 13 mai. 2020.
33. Joint committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Introduction of MenACWY vaccine. 2015. Disponível em: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/437901/150622_ACWY_bipartite_letter.pdf>. Acesso em: 13 mai. 2020.
34. Joint committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Minute of the meeting on 1 October 2024. 2014. Disponível em: <<https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtusir2tc/file/229171787772>>. Acesso em: 13 mai. 2020.
35. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid Response Report: Summary of Abstracts. Quadrivalent Meningococcal Vaccination Programs for Children and Adolescents: Clinical Evidence, Risks, and Cost-Effectiveness. 2012. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/quadrivalent-meningococcal-vaccination-programs-children-and-adolescents-clinical-evidence-risks-and>>. Acesso em: 12 mai. 2020.
36. De Wals P, Coudeville L, Trottier P, Chevat C, Erickson LJ, Nguyen VH. Vaccinating adolescents against meningococcal disease in Canada: a cost-effectiveness analysis. *Vaccine*. 2007 Jul 20;25(29):5433–40.
37. Canadian Immunization Committee and PHAC. Supplement: advice for consideration of quadrivalent (A, C, Y, W135) meningococcal conjugate vaccine, for use by provinces and territories. *Canada Communicable Disease Report*. 2010 Jan; 36S2: 1-36. Disponível em: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdrrmtc/10pdf/36s2-eng.pdf>>. Acesso em: 12 mai. 2020.
38. National Advisory Committee on Immunization (NACI). An update on the invasive meningococcal disease and meningococcal vaccine conjugate recommendations. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep [Internet]*. 2009 Apr;1-40. Disponível em: <<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/09pdf/acs-dcc-3.pdf>>. Acesso em 12 mai. 2020.
39. Australian Government Department of Health. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Clinical advice. Statement on the introduction of meningococcal ACWY vaccine (Nimenrix®) for adolescents through the National Immunisation Program (NIP). 2019. Disponível em: <<https://www.health.gov.au/sites/default/files/atagi-statement-on-meningococcal-acwy-vaccine-nimenrix-for-adolescents.pdf>>. Acesso em: 13 mai. 2020.
40. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30378-9. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.079
41. Borja-Tabora C, Montalban C, Memish ZA, et al. Immune response, antibody persistence, and safety of a single dose of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and adults: results of an open, randomised, controlled study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:116. Published 2013 Mar 5. doi:10.1186/1471-2334-13-116
42. Borja-Tabora CF, Montalban C, Memish ZA, et al. Long-term immunogenicity and safety after a single dose of the

- quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and adults: 5-year follow-up of an open, randomized trial. *BMC Infect Dis.* 2015;15:409. Published 2015 Oct 6. doi:10.1186/s12879-015-1138-y
43. Borja-Tabora CF, Montalban C, Memish ZA, et al. Long-term immunogenicity and safety after a single dose of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in adolescents and adults: 5-year follow-up of an open, randomized trial. *BMC Infect Dis.* 2015;15:409. Published 2015 Oct 6. doi:10.1186/s12879-015-1138-y
44. Baxter R, Reisinger K, Block SL, Izu A, Odrliin T, Dull P. Antibody persistence and booster response of a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in adolescents. *J Pediatr.* 2014;164(6):1409-15.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2014.02.025
45. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, et al. Effectiveness and Duration of Protection of One Dose of a Meningococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics.* 2017;139(2):e20162193. doi:10.1542/peds.2016-2193
46. Im JH, Woo H, Ha BM, Lee JS, Chung MH, Jung J. Effectiveness of a single dose of the quadrivalent meningococcal conjugate vaccine, MenACWY-CRM, in the Korean Armed Forces. *Vaccine.* 2020;38(4):730-732. doi:10.1016/j.vaccine.2019.11.015
47. Christensen H, Al-Janabi H, Levy P, et al. Economic evaluation of meningococcal vaccines: considerations for the future. *Eur J Health Econ.* 2020;21(2):297-309. doi:10.1007/s10198-019-01129-z
48. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005;159(10):907-913. doi:10.1001/archpedi.159.10.907

ANEXO 1 – SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS

Parecer Técnico Científico

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere a avaliação da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). Este parecer técnico científico (PTC) foi elaborado pela Secretaria-Executiva (SE) da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada), a ser utilizada em adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação, na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

2. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. RESUMO EXECUTIVO

Título/pergunta: A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é eficaz e segura, quando comparada a vacina meningocócica C (conjugada), em pacientes adolescentes de 11 e 12 anos de idade, para a prevenção da doença meningocócica invasiva provocada pela *Neisseria meningitidis*, sorogrupos A, C, W e Y?

População-alvo: Pacientes adolescentes de 11 e 12 anos de idade.

Tecnologia: Vacina meningocócica ACWY (conjugada).

Comparador: Vacina meningocócica C (conjugada).

Processo de busca e análise de evidências científicas: Por meio da pergunta PICO, foram realizadas buscas nas plataformas MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS. Foram encontradas 2.576 publicações e, ao final, foram incluídos dois artigos provenientes de um ensaio clínico randomizado. De forma complementar, foram utilizados quatro ensaios clínicos randomizados como evidência indireta acerca do perfil de segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada).

Síntese das evidências: As vacinas MenACWY-TT e MenC-TT induziram títulos elevados de rSBA contra MenC, concentrações elevadas de IgG específica contra MenC-PS e número elevado de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT nos jovens com 10, 12 e 15 anos de idade. Apesar de decaírem entre o primeiro mês e um ano após a vacinação de reforço, tanto os títulos quanto as concentrações e o número de células B de memória permaneceram mais elevados que no momento da dose de reforço, sugerindo respostas protetoras contra o MenC, principalmente nas idades de 12 e 15 anos. Porém, não foi demonstrada não inferioridade para a vacina MenACWY-TT frente a vacina MenC-TT, no que tange ao título de rSBA contra MenC, um ano após a dose de reforço. A vacina MenACWY-TT também induziu títulos elevados de rSBA contra MenA, MenW e MenY e concentrações elevadas de IgG específica contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS nestes adolescentes, principalmente nas idades de 12 e 15 anos. Apesar destes títulos e concentrações também decaírem entre o primeiro mês e um ano após a dose de reforço, eles permaneceram mais elevados que no momento da dose de reforço, sugerindo respostas protetoras contra MenA, MenW e MenY. As vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) se mostraram seguras, induzindo poucos eventos adversos, leves a moderados, geralmente locais e relacionados com a aplicação da dose, desaparecendo espontaneamente no decorrer dos dias. Salienta-se que o perfil de segurança destas vacinas foi proveniente de evidência indireta.

Qualidade da evidência (GRADE):

Título de rSBA contra MenC (não inferioridade em um ano)	<input checked="" type="checkbox"/> Alta	<input type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Título de rSBA contra MenC	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Concentrações de IgG específica contra PS de MenC	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Título de rSBA contra MenA, MenW e MenY	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa
Concentrações de IgG específica contra PS de MenA, MenW e MenY	<input type="checkbox"/> Alta	<input checked="" type="checkbox"/> Moderada	<input type="checkbox"/> Baixa	<input type="checkbox"/> Muito baixa

4. CONTEXTO

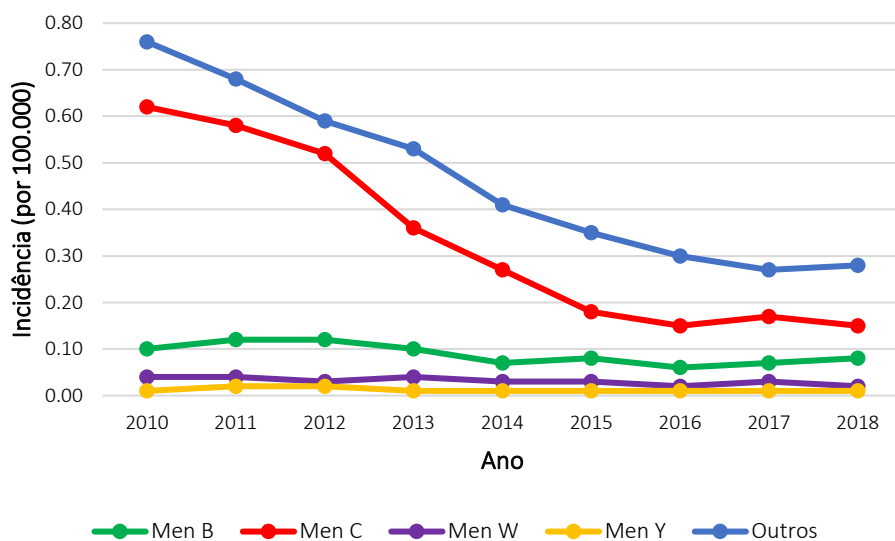
A doença meningocócica (DM) é causada pela bactéria *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), também conhecida como meningococo, e caracteriza-se por uma ou mais síndromes clínicas, sendo a meningite meningocócica (infecções do revestimento do cérebro e da medula espinhal) a mais frequente delas e a meningococemia (infecções da corrente sanguínea) a forma mais grave (1–4). A *N. meningitidis* é transmitida por meio das vias respiratórias, por gotículas e secreções do nariz e da garganta, durante um contato próximo ou contínuo (1–5). Algumas pessoas se caracterizam como portadoras dessa bactéria sem desenvolverem sintomas, possuem colonização nasofaríngea e são capazes de transmiti-la para outros indivíduos (1–4).

A DM se desenvolve rapidamente, geralmente entre crianças e adolescentes previamente saudáveis, e resulta em alta morbimortalidade (6,7). No início, os sintomas podem parecer semelhantes à gripe e piorar rapidamente (2,8). Posteriormente, são comuns rigidez de nuca, febre, fotofobia, confusão, dores de cabeça e vômitos (1,2,8,9). Na septicemia meningocócica, frequentemente fatal, podem surgir fadiga, calafrios, dores musculares e articulares, dor no peito ou no abdômen, dispneia, diarreia (1,2,8,9), manchas vermelhas pelo corpo, hemorragias e deficiência circulatória (5,8). A meningite meningocócica e a meningococemia podem ocorrer de forma isolada ou conjunta (3,4,7,9) e o principal determinante das manifestações da DM é a extensão da ativação da resposta imune inata e adquirida do paciente (3,4,7). Mesmo diagnosticada precocemente e rapidamente iniciado o tratamento, 5% a 10% dos pacientes vão a óbito, geralmente entre 24 e 48 horas após o início dos sintomas (5). Aos sobreviventes, a DM pode resultar em comprometimento neurológico, perda auditiva, dores crônicas, cicatrizes, amputações, dentre outras sequelas impactantes (7,9,10).

O diagnóstico inicial da DM pode ser feito pelo exame clínico, embora seus sinais e sintomas geralmente são semelhantes aos de outras doenças, seguido por coletas de sangue e do líquido cefalorraquidiano por punção lombar. De posse destas amostras, é recomendável realizar a verificação visual e microscópica, a cultura e os testes de aglutinação ou de reação em cadeia da polimerase (PCR) no líquido ou no sangue. A identificação dos sorogrupos da *N. meningitidis* e o teste de suscetibilidade a antibióticos também são indicados e importantes para definir medidas de controle (1,2,5,9,11).

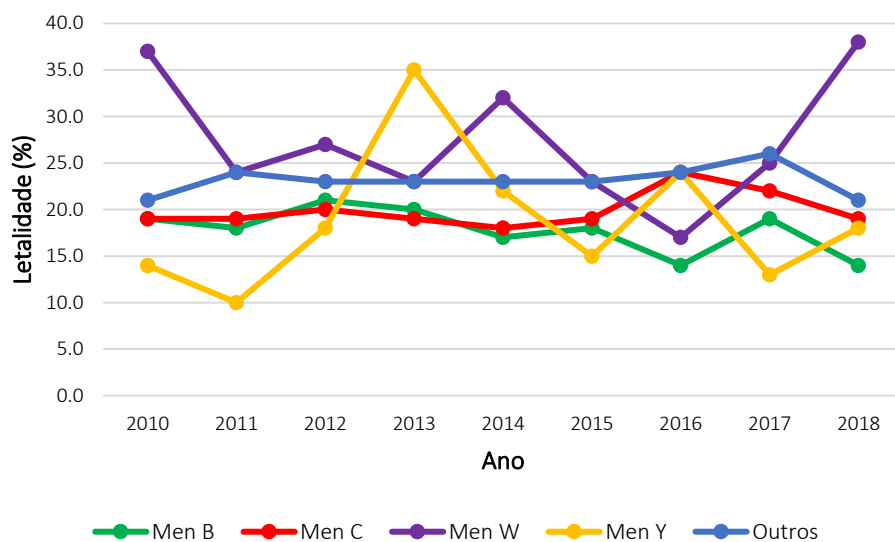
Foram identificados 12 sorogrupos de *N. meningitidis*, com distribuição geográfica e potencial epidêmico diferente entre eles. Destes, seis (A, B, C, W, X e Y) têm causado epidemias em todo o mundo (3–5,12–15). No Brasil, os principais sorogrupos circulantes (que causam a maioria dos casos de DM) são B, C, W e Y e já foram identificados em todas as regiões. Entretanto, o meningococo C (MenC) permanece sendo o principal causador de DM no país, responsável por quase 60% entre os grupos identificados (Figura 1). Já o meningococo W (MenW) tem apresentado o maior percentual

de letalidade (Figura 2), apesar de apresentar a menor incidência (0,02 por 100.000 habitantes) depois do meningococo Y (MenY; Figura 1) (1).



Fonte: Brasil, 2020 (1)

Figura 1. Incidência de DM, por 100.000 habitantes, por sorogrupo (Brasil, 2010 a 2018).

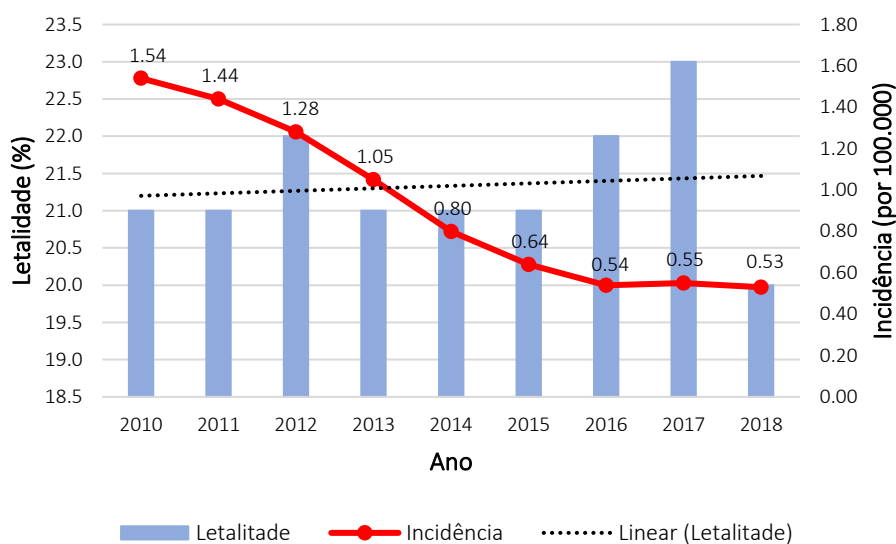


Fonte: Brasil, 2020 (1)

Figura 2. Letalidade de DM (%) por sorogrupo (Brasil, 2010 a 2018).

A incidência e a prevalência da DM variam continuamente em todo o mundo, sendo influenciada pelos sorogrupos e pela faixa etária dos indivíduos (16). A taxa de incidência é de 0,62 casos por 100.000 habitantes na Europa (17) e de 0,12 a 0,14 nos Estados Unidos (18). Assim como nestes países, a taxa de incidência da DM no Canadá também vem decrescendo ao longo dos anos e os sorogrupos A, C, W e Y tem se mantido estáveis, principalmente devido às vacinações (19). Na região da África Subsaariana, conhecida como “cinturão da meningite”, que compreende 26 países, do Senegal à Etiópia, grandes epidemias têm sido recorrentes e envolvido todos os sorogrupos (5). Contudo, na última epidemia em

2009, o MenA se destacou e, após vacinação em massa contra este sorogrupo a partir de 2010, a taxa de incidência reduziu a 0,02 por 100.000 habitantes. Paralelamente, a taxa do MenW tem aumentado durante este período (20). No Brasil, a taxa de incidência da DM passou de 1,54 para 0,53 casos por 100.000 habitantes entre 2010 e 2018 e a letalidade variou de 21 a 20% neste mesmo período (Figura 1,2 e 3) (1).



Fonte: Brasil, 2020 (1)

Figura 3. Incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade (%) de DM (Brasil, 2010 a 2018).

Por ser potencialmente fatal, a DM deve sempre ser vista como uma emergência médica. O seu reconhecimento clínico e a internação em um hospital ou centro de saúde se faz necessária e o tratamento deverá ter início o mais rápido possível (1–3,5), pois pode reduzir a morbimortalidade (3). Alguns antibióticos são utilizados para tratar a infecção (como penicilina, ampicilina, cloranfenicol e ceftriaxona) (5), e, dependendo da gravidade, outros procedimentos poderão ser necessários, incluindo: suporte respiratório, uso de medicamentos para controlar a pressão arterial, tratamento de feridas e cirurgia para os casos de lesões maiores e profundas (2).

Muitas doenças comuns no Brasil e no mundo deixaram de ser um problema de saúde pública por causa da vacinação massiva da população (1). Contra a DM, as vacinas também são consideradas a melhor forma de prevenção e são específicas para cada sorogrupo, conferindo vários graus de duração e proteção (2,5,12–14,16). Ainda na prevenção, também é preconizado o uso profilático de antibióticos (quimioprofilaxia) em contatos mais próximos ao paciente (5,16).

As primeiras vacinas contra a DM foram as meningocócicas polissacarídicas (*meningococcal polysaccharide vaccines* - MPSV), e a quadrivalente ACWY foi aprovada pela primeira vez em 1978. As principais limitações destas vacinas estão relacionadas com a sua pouca imunogenicidade em crianças menores de dois anos e a sua incapacidade de induzir memória imunológica a longo prazo, uma vez que se comportam como antígenos independentes de células T (antígenos independentes das células maduras do timo - linfócitos T) (13,21) e geram uma resposta predominante de anticorpos IgM (imunoglobulina M) (13). Na busca pela melhoria da resposta imune mediada por células T, foi idealizada a conjugação de

uma proteína transportadora ao polissacarídeo capsular utilizado nas vacinas polissacarídicas. Esta conjugação foi capaz de alterar a resposta imune humana de células T independentes para células T dependentes, maximizando uma resposta imune de IgG de alta afinidade. Ou seja, a conjugação resultou em uma melhor resposta de anticorpos primários, especialmente em crianças menores; memória imunológica das células B e uma resposta IgG na reexposição (13,21).

Dito isso, foram então desenvolvidas vacinas conjugadas proteína-polissacarídeo meningocócicas (*meningococcal polysaccharide-protein conjugated vaccines* - MCV), que proporcionam melhor duração da proteção e memória imunológica e superam as limitações das respostas imunes em lactentes e crianças menores e a hipo-responsividade a doses repetidas de vacina observadas com as MPSV (13). As vacinas conjugadas também interferem na transmissão, reduzindo a colonização nasofaríngea e fornecem proteção significativa de rebanho, aumentando a sua eficácia (13,16). Atualmente, as vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) utilizam o toxoide da difteria (DT), sua mutante não-tóxica CRM₁₉₇ (CRM) do *Corynebacterium diphtheriae* ou o toxoide tetânico (TT) como proteínas transportadoras (14).

Apesar dos avanços, na ausência de imunidade por um tempo bem maior fornecida por essas vacinas e das múltiplas doses necessárias para fornecer proteção a bebês, crianças e adolescentes, o desafio dos países, principalmente aqueles de baixa e média renda, é o de elaborar esquemas de imunização que atendam suas populações mais vulneráveis e de sistemas robustos de vigilância que possam auxiliar na tomada dessas decisões (14). Neste sentido, no Brasil, o SUS oferece a vacina meningocócica C (conjugada) para crianças de três a doze meses de idade e adolescentes de 11 a 14 anos no Calendário Nacional de Vacinação e, recentemente, incluiu a vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) em uso de eculizumabe (1).

4.1. Objetivo do parecer

O objetivo deste Parecer Técnico-Científico (PTC) foi analisar as evidências científicas disponíveis sobre eficácia e segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada), a ser utilizada em adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação, comparado com a vacina meningocócica C (conjugada), para a prevenção da doença meningocócica invasiva provocada pela *Neisseria meningitidis*, sorogrupos A, C, W e Y, visando avaliar sua ampliação de uso no SUS.

4.2. Motivação para a elaboração do parecer técnico-científico

Solicitação de elaboração de estudos de avaliação da tecnologia por meio da Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, constante no processo 25000.195831/2019-08.

5. INTRODUÇÃO E PERGUNTA DE PESQUISA

A vacina meningocócica ACWY (conjugada) é eficaz e segura, quando comparada a vacina meningocócica C (conjugada), em pacientes adolescentes de 11 e 12 anos de idade, para a prevenção da doença meningocócica invasiva provocada pela *Neisseria meningitidis*, sorogrupos A, C, W e Y?

Quadro 1. Pergunta PICO (paciente, intervenção, comparação e "outcomes" [desfecho]) estruturada e elaborada pela SE da Conitec

População	Pacientes adolescentes, na faixa etária de 11 e 12 anos
Intervenção (tecnologia)	Vacina meningocócica ACWY (conjugada)
Comparação	Vacina meningocócica C (conjugada)
Desfechos (outcomes)	Eficácia, imunogenicidade e segurança
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, e ensaios clínicos randomizados

5.1. População

A população priorizada neste PTC é de adolescentes na faixa etária de 11 e 12 anos.

A DM é uma importante preocupação de saúde, com surtos que ocorrem em todo o mundo, particularmente em países de baixa a média renda, onde as taxas de morbimortalidade permanecem altas (16). A incidência da DM é mais alta entre crianças menores de cinco anos e adolescentes e adultos jovens de 16 a 21 anos. No entanto, existem mais populações consideradas de alto risco, como: adultos com 65 anos ou mais (1,6,13,22), usuários de eculizumabe, indivíduos com HIV, trabalhadores de laboratório e viajantes a áreas epidêmicas, dentre outras (16).

Os adolescentes e os adultos jovens também são motivos de grandes preocupações por serem os reservatórios mais comuns para a transmissão de *N. meningitidis* (16). Nas Américas, essa faixa etária foi confirmada como principal portador do meningococo, com variações da prevalência em todo o continente, mas se destacando no Brasil, nos EUA e no Canadá (23). Diante disso, vários países têm incluído a vacinação de rotina para adolescentes e adultos jovens contra a DM dentro das características epidemiológicas, políticas e financeiras locais (1,2,13,19,24); uma vez que os benefícios da vacinação meningocócica nesta faixa etária incluem taxas reduzidas de DM e o potencial de transporte nasofaríngeo reduzido. Contudo, ainda são necessários esforços que visem educar e conscientizar estes indivíduos das consequências da DM a longo prazo e da importância da adesão aos esquemas de vacinação (24,25).

Os sorogrupos B e C são os principais causadores da DM, mas os grupos A, W, X e Y também são encontrados em vários países (16,22,26). O MenW vem apresentando uma incidência crescente em todo o mundo (16), muitas vezes por meio de surtos, e parece estar relacionado com viajantes ou turistas. Na América Latina, com exceção do MenX, esses

sorogrupos seguem a tendência mundial e se distribuem entre a população; destaque para o MenW, que tem sido detectado de forma crescente na Argentina, no Chile, no Paraguai e no Uruguai (26). No Brasil, entre os grupos identificados, B e C também se caracterizaram como os principais causadores da DM. Já os sorogrupos W e Y estão presentes, mas ainda apresentando uma incidência estável entre 2010 e 2018 (Figura 1 e 2) (1).

5.2. Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é a vacina meningocócica ACWY (conjugada) em dose única ou reforço, conforme situação vacinal encontrada na população de adolescentes de 11 e 12 anos de idade.

As vacinas e a quimioprofilaxia são fundamentais para a prevenção da DM e reduziram significativamente a sua incidência em muitos países do mundo (16). As vacinas atualmente disponíveis contra a DM incluem as meningocócicas polissacarídicas não conjugadas (MPSV) e as meningocócicas polissacarídicas-proteínas conjugadas (MCV), podendo ser monovalentes, constituídas por apenas um sorogrupo, ou multivalentes, constituídas por diferentes combinações de sorogrupos, como a quadrivalente ACWY (14).

As vacinas conjugadas são geralmente superiores às polissacarídicas, pois são mais imunogênicas em crianças menores de dois anos, são capazes de induzir memória imunológica por um tempo maior (5,13) e podem impedir a aquisição de transporte faríngeo de meningococos entre os vacinados, o que se mostrou crucial para o sucesso dos programas de imunização (5,16,27). No entanto, a revacinação ainda é necessária, principalmente em algumas populações que permanecem em risco (16). Alguns países ainda utilizam as vacinas meningocócicas polissacarídicas (24), embora sejam empregadas, geralmente, durante uma resposta a surtos. Já as conjugadas, além de também serem utilizadas desta forma, são as mais indicadas para a prevenção, em esquemas rotineiros de imunização e campanhas preventivas (5). No Brasil, as vacinas disponíveis pelo SUS contra a DM são as meningocócicas C (conjugada) para crianças e adolescentes e ACWY (conjugada) para paciente com HPN e em uso de eculizumabe (1).

5.3. Comparador

O comparador avaliado neste PTC é a vacina meningocócica C (conjugada) em dose única ou reforço, conforme situação vacinal encontrada na população de adolescentes de 11 e 12 anos de idade.

Muitos países ainda utilizam as MPSV como prevenção à DM (24), principalmente os de baixa e média renda por questões que envolvem recursos financeiros (14). As MCV estão disponíveis para fornecer proteção direta contra MenA, MenC, MenW e MenY, que oferecem vantagens além daquelas oferecidas pelas MPSV, como a capacidade de conceder proteção de rebanho por meio da prevenção de aquisição de transporte entre a população vacinada (16).

As primeiras MCV foram direcionadas ao sorogrupo C, em 1999, no Reino Unido, e rapidamente impactou positivamente na incidência da DM pelo sorogrupo C, pois foram utilizadas em adolescentes e crianças menores. Um dos principais motivos foi atribuído à imunidade de rebanho, interferindo em sua transmissão (13,27). A eficácia da vacina na redução do transporte nasofaríngeo do sorogrupo C em adolescentes foi superior a 75% (declínio específico do sorogrupo C de 0,42% a 0,09%) e a redução da DM do sorogrupo C ainda persiste por quase duas décadas (13). A imunização de rotina com MCV contra o MenC foi iniciada em 2010 no Brasil em lactentes aos 3 e 5 meses, seguida de uma dose de reforço de 12 a 15 meses. Ao contrário do Reino Unido, não houve vacinação em adolescentes e adultos jovens. Após quatro anos, a doença invasiva por MenC foi reduzida em 64% a 92% na população-alvo devido aos efeitos diretos da vacina, mas o impacto geral da população em adolescentes e adultos mais velhos não foi observado (13,28,29). Atualmente, a vacina disponibilizada contra a DM por meio do Calendário Nacional de Vacinação do SUS é a meningocócica C (conjugada), administrada aos 3 (1ª dose), aos 5 (2ª dose) e aos 12 meses de idade (reforço) e aos adolescentes entre 11 e 14 anos de idade (dose única ou reforço, a depender da situação vacinal anterior) (1).

5.4. Desfechos

Maior relevância: redução na incidência de DM.

Menor relevância: imunogenicidade e segurança.

Os dados de imunogenicidade são utilizados para o licenciamento das vacinas meningocócicas no lugar de uma evidência direta de eficácia protetora (27,30). O ensaio de anticorpos bactericidas séricos (*serum bactericidal antibody* - SBA) é utilizado para medir indiretamente a capacidade de proteção dos anticorpos induzidos pela vacina como um correlato de proteção. O ensaio SBA mede a capacidade dos anticorpos circulantes de lisar os meningococos na presença de um complemento exógeno (31). Originalmente, foi utilizado o complemento humano (hSBA), posteriormente, foi padronizado o uso do complemento de coelho (rSBA). O título mínimo de diluição que se relacionou com proteção para o hSBA foi ≥ 4 , ao passo que este valor foi de ≥ 8 para o rSBA (27,30–32). O título com rSBA >128 prevê com maior segurança a proteção, mas para alguns pesquisadores este valor tem subestimado significativamente a eficácia da vacina; assim como o tempo decorrido após a vacinação, ficou demonstrado que depende menos do nível de SBA no momento da exposição do que da memória imunológica do indivíduo (30).

5.5. Tipos de estudo

Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análises, e ensaios clínicos randomizados (ECR).

6. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

6.1. Termos de busca e bases de dados

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foi realizada uma busca em 14 de fevereiro de 2020. Foram utilizadas as seguintes plataformas de busca: MEDLINE (PubMed), EMBASE, Cochrane Library e LILACS (Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde). O Quadro 2 detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma, bem como o número de publicações encontradas.

Quadro 2. Estratégia de busca nas plataformas consultadas

Plataformas de busca	Estratégia de busca	Publicações encontradas
MEDLINE (PubMed)	((((((((("Infant"[Mesh]) OR "Infant") OR Infants) OR "Child"[Mesh]) OR "Child") OR Children) OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Adolescent") OR (Adolescents OR Adolescence OR Teens OR Teen OR Teenagers OR Teenager OR Youth OR Youths OR Adolescents, Female OR Adolescent, Female OR Female Adolescent OR Female Adolescents OR Adolescents, Male OR Adolescent, Male OR Male Adolescent OR Male Adolescents))) AND (((((((("Meningococcal Vaccines"[Mesh]) OR "Meningococcal Vaccines") OR (Vaccines, Meningococcal OR Meningococcal Vaccine OR Vaccine, Meningococcal OR Menactra OR Tetravalent Meningococcal Vaccine OR Meningococcal Vaccine, Tetravalent OR Menomune OR Menveo OR Meningococcal Polysaccharide Vaccine OR Polysaccharide Vaccine, Meningococcal OR Vaccine, Meningococcal Polysaccharide)) OR ("tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine" [Supplementary Concept])) OR ("tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine")) OR MenACWY-TT) OR "MenACWY-CRM vaccine" [Supplementary Concept]) OR "MenACWY-CRM vaccine") OR "MenACWY" [Supplementary Concept]) OR "MenACWY") OR "MC-4 vaccine" [Supplementary Concept]) OR "MC-4 vaccine")) AND (((((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset]) OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt])) OR (((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])))	2139
EMBASE	#1 ('infant'/exp OR 'infant' OR 'child'/exp OR 'child' OR 'children' OR 'adolescent'/exp OR 'adolescent' OR 'teenager') #2 ('meningococcus vaccine'/exp OR 'mcp crm197 conjugate vaccine' OR 'meningococcus vaccine' OR 'acwy vax' OR 'mc 4 vaccine' OR 'mc4 vaccine' OR 'menactra' OR 'menacwy' OR 'menacwy crm' OR 'menacwy crm vaccine' OR 'menacwy d' OR 'menacwy d vaccine' OR 'menacwy vaccine' OR 'mencevax' OR 'mencevax ac' OR 'mencevax ac vaccine' OR 'mencevax acwy' OR 'mencevax vaccine' OR 'meningoccal vaccine' OR 'meningococcal vaccine' OR 'meningococcal vaccines' OR 'menomune' OR 'menomune a/c/y/w-135' OR 'menveo' OR 'nimenrix') #3 ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled') AND [embase]/lim #4 #1 AND #2 AND #3	397
The Cochrane Library	#1 MeSH descriptor: [Infant] explode all trees #2 Infants #3 MeSH descriptor: [Child] explode all trees #4 Children #5 MeSH descriptor: [Adolescent] explode all trees #6 Adolescent, Male #7 Male Adolescents #8 Male Adolescent #9 Adolescents, Male #10 Youths #11 Youth #12 Adolescents #13 Teenager	17*

	#14 Teenagers #15 Teens #16 Teen #17 Female Adolescents #18 Female Adolescent #19 Adolescents, Female #20 Adolescent, Female #21 Adolescence #22 {OR #1-#21} #23 MeSH descriptor: [Meningococcal Vaccines] explode all trees #24 Menveo #25 Meningococcal Vaccine, Tetravalent #26 Tetravalent Meningococcal Vaccine #27 Menactra #28 Menomune #29 Polysaccharide Vaccine, Meningococcal #30 Meningococcal Polysaccharide Vaccine #31 Vaccine, Meningococcal Polysaccharide #32 Vaccine, Meningococcal #33 Meningococcal Vaccine #34 Vaccines, Meningococcal #35 {OR #23-#34} #36 #22 AND #35	
LILACS	Child Development OR Development, Child OR Development, Infant OR Infant Development OR Desarrollo Infantil OR Desarrollo de Niños OR Desarrollo de los Niños OR Desarrollo del Niño OR Desenvolvimento da Criança OR Desenvolvimento das Crianças OR Desenvolvimento de Criança OR Desenvolvimento de Crianças OR Child OR Niño OR Niños OR Criança OR Crianças OR Adolescent OR Adolescence OR Adolescent, Female OR Adolescent, Male OR Adolescents OR Adolescents, Female OR Adolescents, Male OR Female Adolescent OR Female Adolescents OR Male Adolescent OR Male Adolescents OR Teen OR Teenager OR Teenagers OR Teens OR Youth OR Youths OR Adolescente OR Adolescência OR Adolescentes OR Joven OR Juventud OR Jóvenes OR Adolescência OR Jovem OR Jovens OR Juventude [Palavras] and Meningococcal Vaccines OR Vaccines, Meningococcal OR Vaccine, Meningococcal Polysaccharide OR Vaccine, Meningococcal OR Tetravalent Meningococcal Vaccine OR Polysaccharide Vaccine, Meningococcal OR Menactra OR Menveo OR Meningococcal Vaccine, Tetravalent OR Meningococcal Polysaccharide Vaccine OR Vacunas Meningococicas OR Vacinas Meningocócicas OR Vacinas contra Meningococos OR Vacinas contra Neisseria meningitidis [Palavras]	23
Total		2576

*Revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise

6.2. Seleção de estudos

Critérios de inclusão: foram incluídas publicações de revisões sistemáticas, com ou sem meta-análise, e ECR, sem restrição de data de publicação ou linguagem, que compararam as tecnologias avaliadas em pacientes adultos, adolescentes e crianças, de dois anos ou mais.

Critérios de exclusão: foram excluídos os estudos envolvendo participantes não-humanos e estudos cujo comparador foi qualquer outra vacina ou medicamento, assim como revisões narrativas, estudos transversais, análises exploratórias, estudos de caso, séries de casos, resumos de congressos, relatórios breves (*brief report*), cartas ao editor, teses e dissertações e também estudos com populações muito específicas, como transplantados e imunossuprimidos.

Foram recuperadas 2576 publicações nas bases de dados consultadas. Após a exclusão de 287 duplicatas, permaneceram 2289 publicações para a seleção de título (fase 1) e resumo (fase 2). Posteriormente, com a aplicação dos

critérios de elegibilidade descritos anteriormente, permaneceram 25 publicações para leitura completa (fase 3). As divergências foram resolvidas por consenso entre os revisores. Ao final, foram incluídos dois artigos provenientes de um ECR. Todas as fases da revisão sistemática foram conduzidas por dois revisores (Figura 4). Este processo foi realizado utilizando o *software* Rayyan®.

A Figura 4 apresenta o fluxograma completo de todas as etapas da seleção dos estudos.

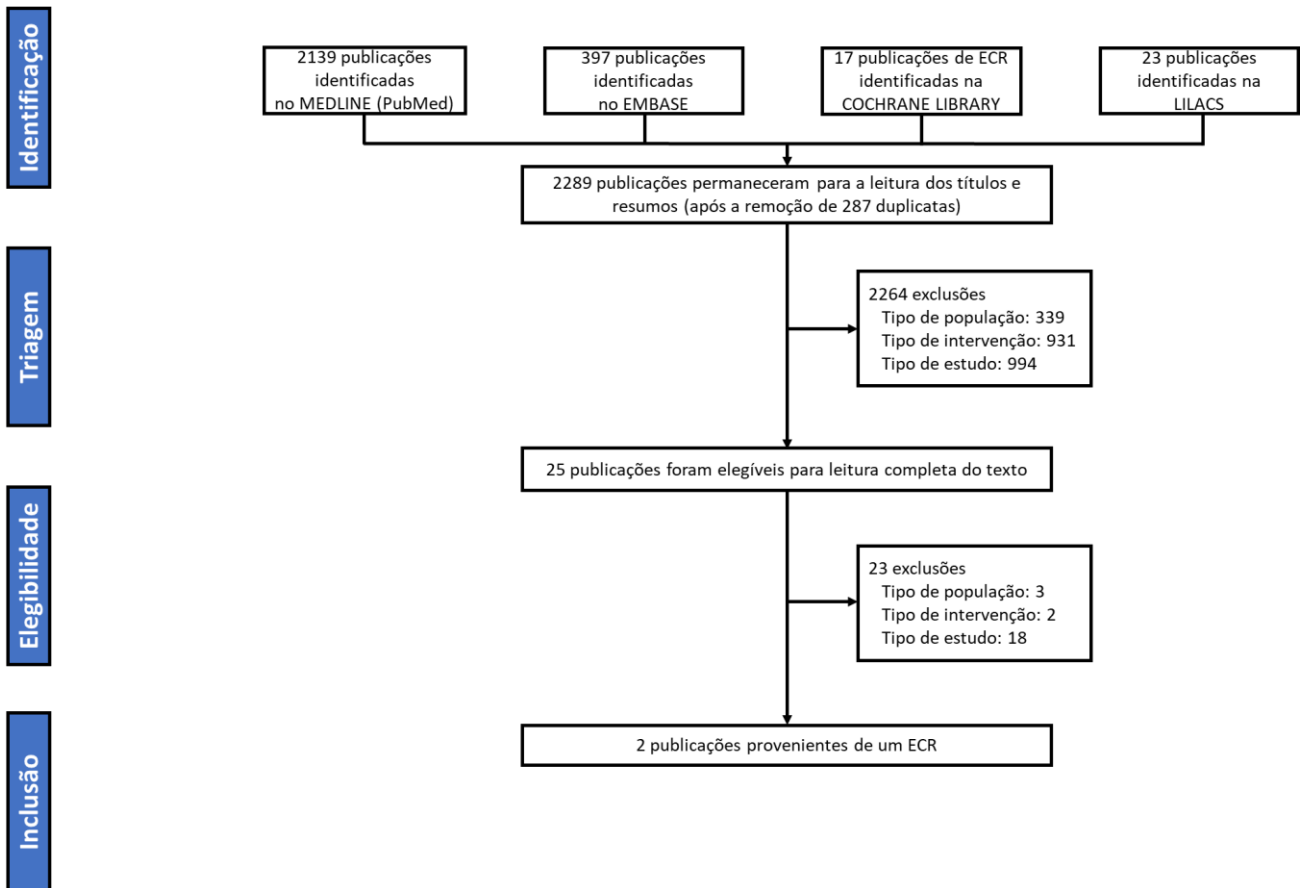


Figura 4. Fluxograma da seleção dos estudos.

A maioria dos estudos excluídos na fase de elegibilidade nesta revisão de literatura avaliou persistência de anticorpos e imunogenicidade da vacina meningocócica ACWY (conjugada) sem comparador; da vacina meningocócica ACWY polissacarídica frente as conjugadas ou uma comparação entre as conjugadas (isto é, ACWY-DT versus ACWY-TT, ACWY-DT versus ACWY-CRM ou ACWY-TT versus ACWY-CRM) em uma ampla diversidade de faixa etária. Desta forma, estes estudos não atendiam a pergunta proposta, no que tange à população e ao comparador.

No entanto, quatro deles são ECR com comparador ativo e possuem o perfil de segurança da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para uma faixa etária de 10 a 18 anos. Estes resultados foram extraídos e descritos como forma complementar às evidências do estudo incluído. De uma maneira geral, a vacina meningocócica ACWY (conjugada) mostrou pouca capacidade de gerar reações adversas. Em sua maioria, essas reações estavam relacionadas

com a aplicação da vacina, se apresentavam de forma leve a moderada e desapareciam espontaneamente no decorrer dos dias. Quando surgiram, os eventos adversos mais sérios não foram relacionados com as vacinas (Apêndice) (33–36).

6.3. Caracterização dos estudos selecionados

Abaixo, no Quadro 3, são apresentados e caracterizados os estudos selecionados para a análise conduzida neste PTC.

Quadro 3. Caracterização dos estudos selecionados pela busca estruturada

Estudo, desenho do estudo e origem	População e seguimento do estudo	Intervenção e Comparador	Desfechos	Principais resultados
<p>van Ravenhorst et al., 2017 (37)</p> <p>ECR, aberto, paralelo e unicêntrico.</p> <p>(Holanda).</p>	<p>Participantes de 10, 12 e 15 anos previamente imunizados com a vacina Men C-TT em dose única entre 14 meses e 3 anos de idade.</p> <p>Seguimento: 12 meses.</p>	<p>Vacina meningocócica ACWY, conjugada com proteína toxoide tetânico (MenACWY-TT) e vacina meningocócica C, conjugada com proteína toxoide tetânico (MenC-TT).</p>	<p><i>Imunogenicidade:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Não inferioridade de rSBA contra MenC no T2; • Título de rSBA contra MenC; • Concentrações de IgG específicas contra MenC-PS; • Concentrações de IgG (IgG1 e IgG2) específica contra MenC-PS e • Número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT. 	<ul style="list-style-type: none"> • Não inferioridade de GMT de rSBA não foi demonstrada no T2 com MenACWY-TT frente a MenC-TT; • Todos os participantes tinham títulos de rSBA contra MenC ≥ 8 no T1 e no T2, exceto no grupo de 10 anos; • Os GMC de rSBA contra MenC diminuíram entre T1 e T2, em todos os grupos, mas permaneceram maiores que T0; • Os níveis de GMC de IgG específica contra MenC-PS permaneceram mais altos no T1 e T2 frente ao T0; • No T2, o número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT diminuiu nos grupos, mas ainda era maior do que no T0.
<p>van Ravenhorst et al., 2017 (38)</p> <p>ECR, aberto, paralelo e unicêntrico.</p> <p>(Holanda).</p>	<p>Participantes de 10, 12 e 15 anos previamente imunizados com a vacina Men C-TT em dose única entre 14 meses e 3 anos de idade.</p> <p>Seguimento: 12 meses.</p>	<p>Vacina meningocócica ACWY, conjugada com proteína toxoide tetânico (MenACWY-TT) e vacina meningocócica C, conjugada com proteína toxoide tetânico (MenC-TT).</p>	<p><i>Imunogenicidade:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Título de rSBA contra MenA, MenW e MenY; • Concentrações de IgG específica contra MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS e • Concentrações de IgG (IgG1 e IgG2) específica contra MenW-PS e MenY-PS. 	<ul style="list-style-type: none"> • No T1, os GMT de rSBA aumentaram consideravelmente contra MenA, MenW e MenY em todas as faixas etárias e, no T2, os GMT de rSBA contra MenA, MenW e MenY haviam diminuído, mas eram mais altos frente ao T0; • No T1, os GMC da IgG aumentaram para os três sorogrupos e para cada faixa etária e, no T2, os GMCs de anticorpos para MenA, MenW e MenY haviam diminuído, mas eram mais altos frente ao T0; • No T1, os níveis de IgG1 e IgG2 aumentaram para os dois sorogrupos e, no T2, os níveis de IgG1 e IgG2 para cada sorogrupo haviam diminuído, mas eram mais altos do que no T0.

Legenda: ECR = ensaio clínico randomizado; GMC = concentrações médias geométricas; GMT = títulos médios geométricos; IC de 95% = intervalo de confiança de 95%; IgA = imunoglobulina A; IgG = imunoglobulina G; IgG1 e IgG2 = subclasses de imunoglobulina G; MenA = sorogrupo meningocócico A; MenC = sorogrupo meningocócico C; MenW = sorogrupo meningocócico W; MenY = sorogrupo meningocócico Y; TT = toxoide tetânico; PS = polissacarídeo; T0 = antes da vacina de reforço; T1 = um mês após vacina de reforço; T2 = um ano após vacina de reforço.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA

Para a avaliação do risco de viés do ECR foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias*, da Cochrane – RoB 2 (39).

7.1. Análise de risco de viés do ensaio clínico randomizado

Na análise dos dois artigos incluídos (37,38), provenientes de um ECR, com a utilização da ferramenta RoB 2 (Figura 2), os domínios medida do desfecho e seleção do resultado reportado receberam classificação de baixo risco de viés. O domínio processo de randomização foi avaliado como detentor de algumas preocupações e os demais foram classificados como alto risco de viés. Posto isso, recomenda-se que o viés geral deve ser interpretado com cautela, já que em sua maior parte foi classificado como alto risco.

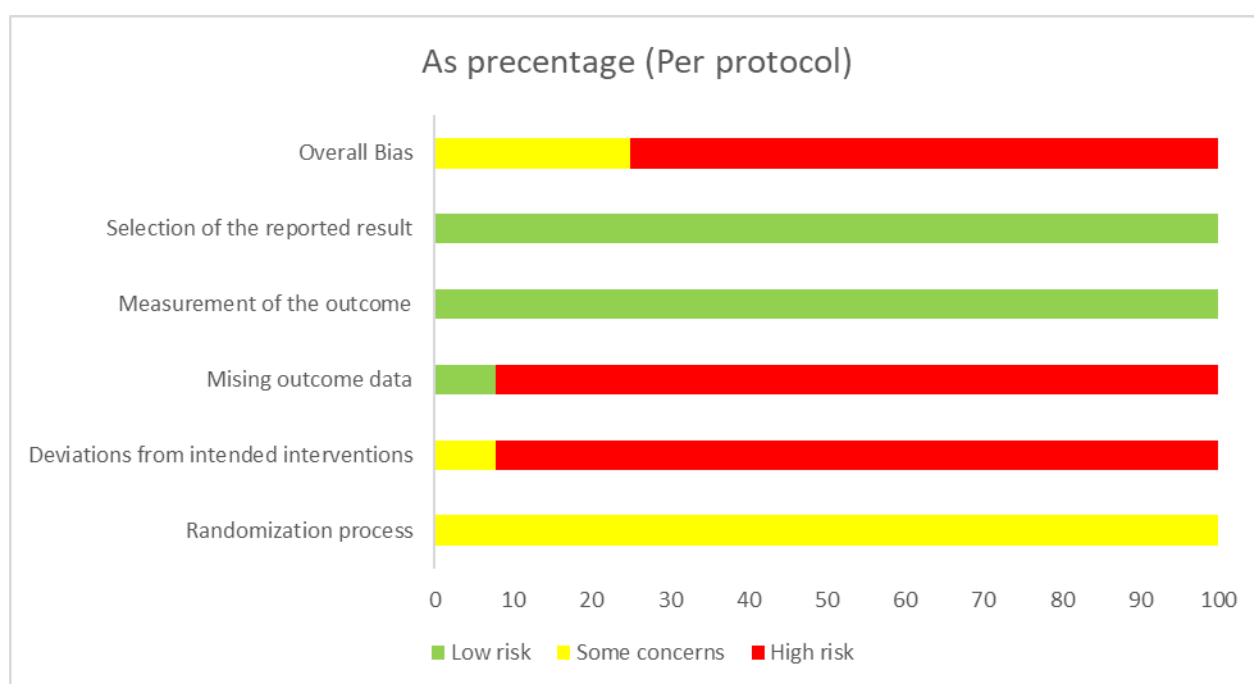


Figura 5. Avaliação do risco de viés do ECR com utilização da ferramenta RoB 2 da Cochrane, apresentado como porcentagens.

Os fatores que influenciaram a avaliação de alto risco de viés geral estão relacionados com ausência de descrição de como foi realizado a randomização e de como foi garantido o sigilo de alocação dos participantes, ausência de cegamento e opção dos autores por realizar todas as análises de imunogenicidade de acordo com o protocolo do estudo.

Como já foi dito, os autores não descreveram como foi realizado o processo de randomização e nem como foi garantido o sigilo de alocação, o que gera algumas preocupações no domínio processo de randomização. Somando-se a isso, o estudo foi aberto e, por ausência de mais informações, é possível que tenha ocorrido em todos os níveis, resultando em alto risco de viés no domínio desvio das intervenções pretendidas.

A superioridade na classificação de alto risco de viés para o domínio dados de desfechos faltantes foi devido ao tipo de análise escolhida pelos autores. Ao desfecho principal, demonstrar a não inferioridade da vacina meningocócica ACWY conjugada com a proteína toxoide tetânico (vacina MenACWY-TT) em comparação com a vacina meningocócica C conjugada com a proteína toxoide tetânico (vacina MenC-TT) em termos de títulos médios geométricos (*geometric mean*

titers – GMT) de anticorpos bactericidas séricas de coelho (rSBA) contra meningocócico do sorogrupo C (MenC), medidos um ano após o reforço (T2), é recomendável este tipo de análise, mas, para os demais desfechos, o razoável seria realizar essas análises considerando a intenção de tratar (*intention to treat* – ITT); uma vez que as comparações se caracterizaram como uma medida de superioridade entre as tecnologias.

Por fim, os domínios medida do desfecho e seleção do resultado reportado foram avaliados como de baixo risco de viés porque os desfechos foram medidos por métodos de pesquisa laboratoriais em amostras sanguíneas, sendo menos propensos à subjetividade dos pesquisadores, e todos os desfechos medidos estavam em acordo com os protocolos do estudo.

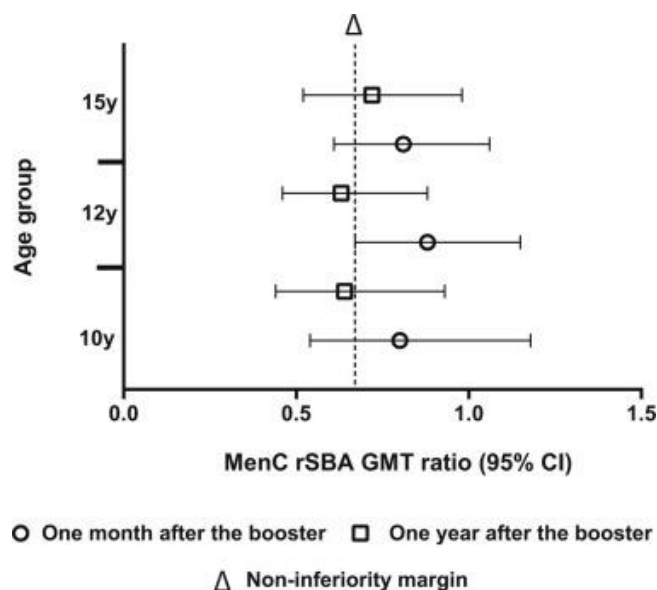
8. SÍNTESE DOS RESULTADOS

A síntese dos resultados será apresentada por cada desfecho relevante encontrado no estudo, a saber: títulos de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY; concentrações de imunoglobulina G (IgG) específica para polissacarídeos de membrana do MenA, MenC, MenW e MenY (MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS); concentrações de subclasses de IgG (IgG1 e IgG2) específica contra MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS e comparar o número de células B de memória (IgA e IgG) específica para MenC-PS e proteína transportadora toxoide tetânico (TT). Todas essas medidas foram realizadas entre as faixas etárias (10, 12 e 15 anos), com exceção do desfecho que comparou o número de células B de memória (12 e 15 anos) e os grupos de vacinas (MenACWY-TT ou MenC-TT), considerando o tempo inicial antes da vacina de reforço (T0), um mês (T1) e um ano (T2) após a vacina de reforço (37,38).

8.1. Títulos de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY

MenC

No T2, os critérios de não inferioridade da vacina MenACWY-TT em comparação com MenC-TT, no que tange ao GMT de rSBA contra MenC, não foram atendidos em nenhuma das faixas etárias [razão de GMT = 0,64 (intervalo de confiança – IC de 95% = 0,44 a 0,93); 0,63 (IC de 95% = 0,46 a 0,88) e 0,72 (IC de 95% = 0,52 a 0,98), para as idades de 10, 12 e 15 anos, respectivamente; (Figura 6)] (37).



Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (37)

Δ = 0,67 (0,92); CI = intervalo de confiança; GMT *ratio* = razão de títulos médios geométricos

Figura 6. Gráfico de não inferioridade entre vacina MenACWY-TT e vacina MenC-TT em relação ao título de rSBA contra MenC.

No T0, os GMT de rSBA contra MenC eram baixos em todas as faixas etárias e similares entre os grupos de vacinas e a proporção de participantes com títulos de rSBA contra MenC >8 variou de 9,2% a 18,9% (Figura 7) (37).

No T1, os GMT de rSBA contra MenC aumentaram em todos os grupos de estudo e foram semelhantes entre eles. Todos os participantes tinham títulos de rSBA contra MenC >8, exceto uma criança de 10 anos (1/73, 1,4%) no grupo da vacina MenACWY-TT (Figura 7) (37).

Os GMT de rSBA contra MenC diminuíram entre T1 e T2 em todos os grupos de estudo, com taxas de decaimento de anticorpos variando de 9 a 21 vezes e com taxas mais altas nos 10 anos de idade. As crianças de 15 anos apresentaram GMT de rSBA contra MenC mais altos nos dois grupos de vacinas no T2. Além disso, as crianças de 12 anos do grupo da vacina MenC-TT apresentaram títulos de rSBA contra MenC mais altos em comparação aos 10 anos. Todos os participantes mantiveram os títulos de rSBA contra MenC >8 no T2, exceto duas crianças de 10 anos (2/73, 2,7%) que receberam a vacina MenACWY-TT (Figura 7) (37).

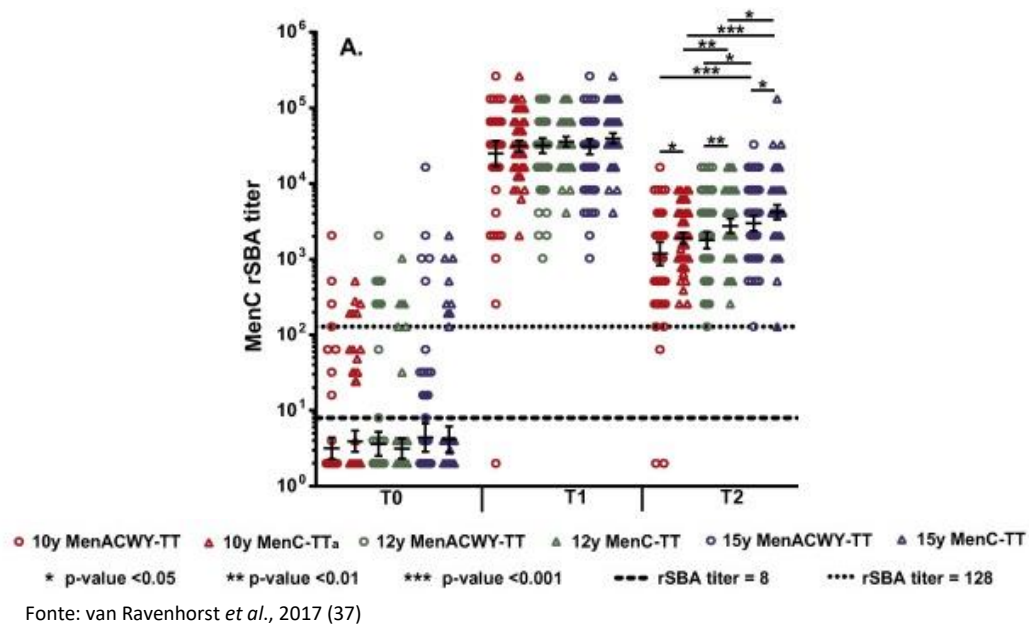


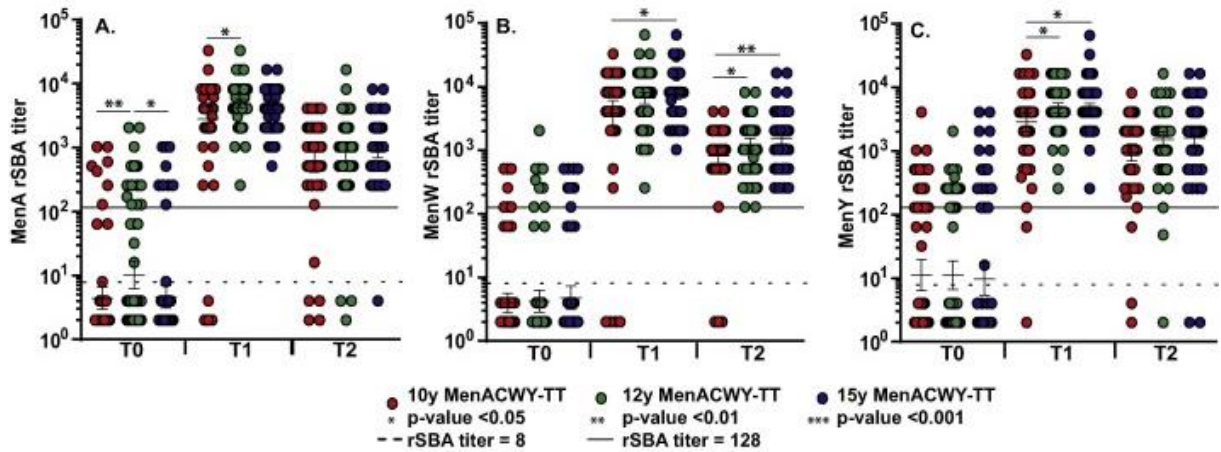
Figura 7. Títulos de rSBA contra MenC medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação.

MenA, MenW e MenY

No T0, em todos os três grupos etários juntos, 43/223 (19,1%), 34/224 (15,1%) e 72/223 (32,0%), os participantes do grupo de vacinas MenACWY-TT tinham títulos de rSBA ≥ 8 contra MenA, MenW e MenY, respectivamente. As crianças de 12 anos apresentaram os maiores títulos de rSBA contra MenA em comparação com as de 10 e 15 anos ($p = 0,009$ e $0,027$, respectivamente). Para MenW e MenY, os GMT foram semelhantes entre as faixas etárias (Figura 8) (38).

No T1, os GMT de rSBA aumentaram contra MenA, MenW e MenY em todas as faixas etárias. Contra MenW e MenY, os GMT de rSBA nas crianças de 15 anos foram maiores comparados com as crianças de 10 anos ($p = 0,027$ e $0,045$, respectivamente). Contra MenA e MenY, os GMT de rSBA nos 12 anos foram maiores que nos 10 anos ($p = 0,048$ e $0,027$, respectivamente). Todos os indivíduos dos 12 e 15 anos tinham títulos de rSBA ≥ 8 contra os três sorogrupos. Na faixa etária de 10 anos de idade, 69/73 (94,5%) possuíam títulos de rSBA ≥ 8 contra MenA e MenW e 72/73 (98,6%) contra MenY (Figura 8) (38).

No T2, os GMT de anticorpos para MenA, MenW e MenY haviam diminuído, mas ainda eram mais altos em comparação aos títulos T0. As crianças de 10 anos mantiveram os menores GMT contra MenW em comparação com as de 12 e 15 anos ($p = 0,029$ e $0,006$, respectivamente). Embora não seja significativo, uma tendência semelhante para MenA e MenY foi observada. Dos 225 participantes, 214 (95,1%) mantiveram títulos de rSBA ≥ 8 contra todos os três sorogrupos, 5 (2,2%) contra dois sorogrupos e 6 (2,7%) contra um sorogrupo (Figura 8) (38).



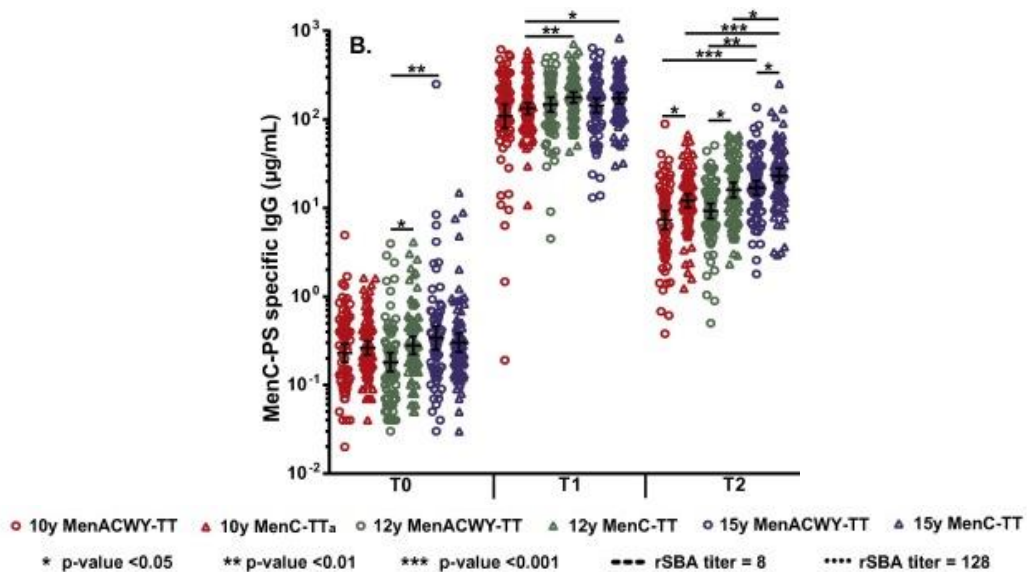
Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (38)

Figura 8. Títulos de rSBA contra MenA, MenW e MenY medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação com MenACWY-TT.

8.2 Concentrações de IgG específica contra MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS

MenC-PS

No T0, as concentrações médias geométricas (*geometric mean concentrations* – GMC) de IgG específica contra MenC-PS mais altos foram observados no grupo da vacina MenC-TT em comparação ao grupo da vacina MenACWY-TT nas crianças de 12 anos, mas os níveis foram comparáveis entre os grupos de vacinas de 10 e 15 anos de idade. Após os títulos de rSBA contra MenC, os GMC de IgG específica contra MenC-PS aumentaram no T1 em todos os grupos de estudo e diminuíram no T2, embora os níveis de anticorpos tenham permanecido significativamente mais altos em comparação com o T0. No T2, foram observados níveis mais altos de anticorpos nas crianças de 15 anos em comparação com as de 10 e 12 anos nos dois grupos de vacinas (Figura 9) (37).

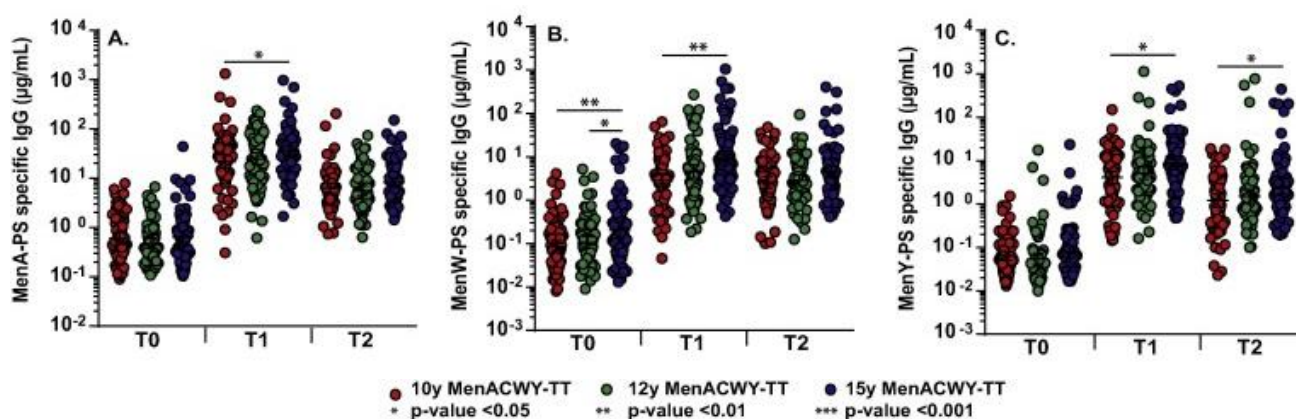


Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (37)

Figura 9. Concentrações de IgG específica contra MenC-PS medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação.

MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS

No T0, os jovens de 15 anos apresentaram GMC de IgG específica contra MenW-PS mais alto que os de 10 e 12 anos ($p = 0,003$ e $0,036$, respectivamente). No T1, os GMC de IgG específica aumentaram para os três sorogrupos e para cada faixa etária. Os jovens de 15 anos apresentaram GMC de IgG específica mais altos do que os de 10 anos contra MenA, MenW e MenY ($p = 0,036$, $0,003$ e $0,012$, respectivamente). No T2, os GMC de IgG específica contra MenA, MenW e MenY haviam diminuído, mas ainda eram mais altos em comparação com os níveis no T0. Os GMC de IgG específica semelhantes entre os grupos etários foram observados para MenA e MenW. O grupo de 15 anos manteve GMC de IgG específica contra MenY-PS mais altos do que os de 10 anos ($p = 0,030$; Figura 10) (38).



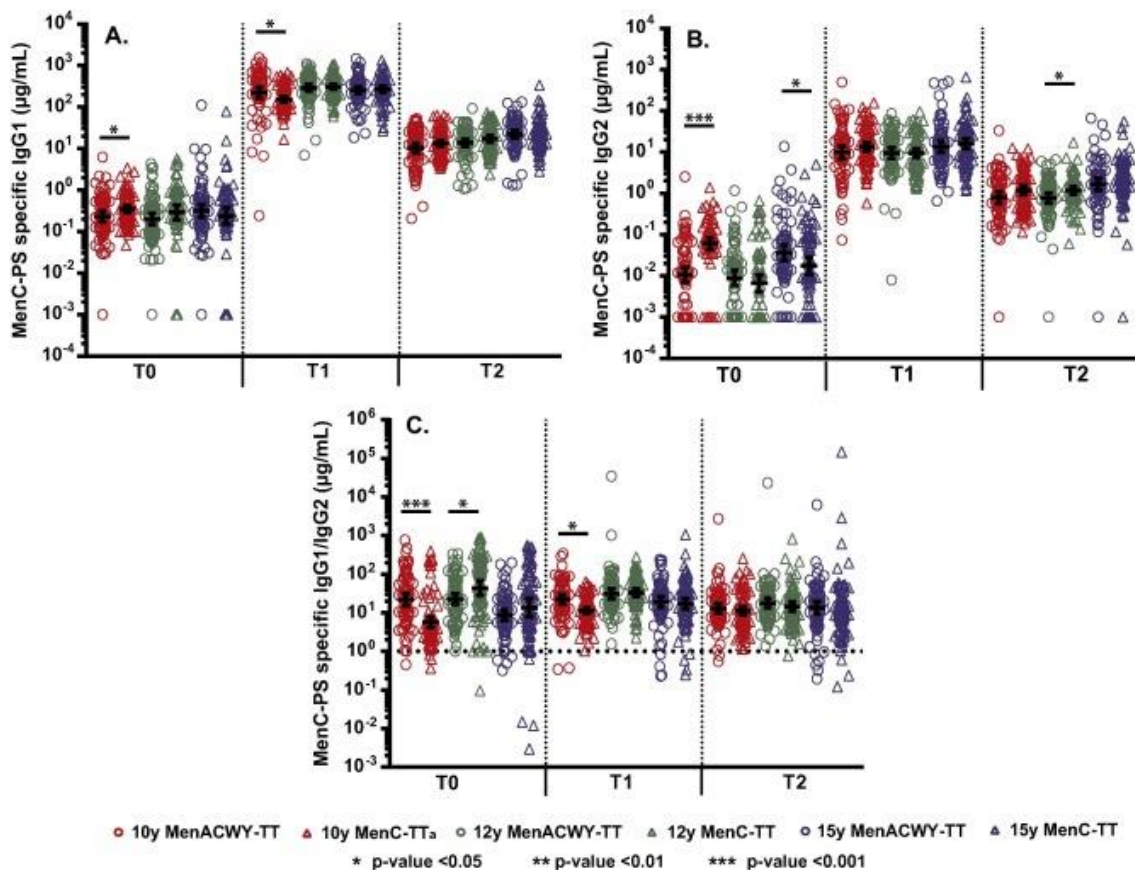
Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (38)

Figura 10. Concentrações de IgG específica para MenA-PS, MenW-PS e MenY-PS medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação com MenACWY-TT.

8.3 Concentrações de subclasses de IgG específica contra MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS

MenC-PS

No T0, o GMC da IgG1 específica contra MenC-PS era mais alto no grupo da vacina MenC-TT nas crianças de 10 anos do que no grupo da vacina MenACWY-TT, mas os níveis eram comparáveis entre os grupos de vacinas nas idades 12 e 15 anos. O grupo de vacinas MenC-TT nas crianças de 10 anos mostrou maior GMC de IgG2 específica contra MenC-PS do que o grupo de vacinas MenACWY-TT, mas nos 15 anos de idade os níveis de IgG2 foram maiores no grupo de vacinas MenACWY-TT. No T1 e no T2, os níveis totais de IgG específica para MenC-PS em todos os grupos de estudo consistiram principalmente na subclasse IgG1 com razão de subclasse (IgG1/IgG2) variando entre 5,75 (4,18 a 7,92) e 43,71 (28,04 a 68,15) e foram, em geral, semelhantes entre os grupos de vacinas (Figura 11) (37).

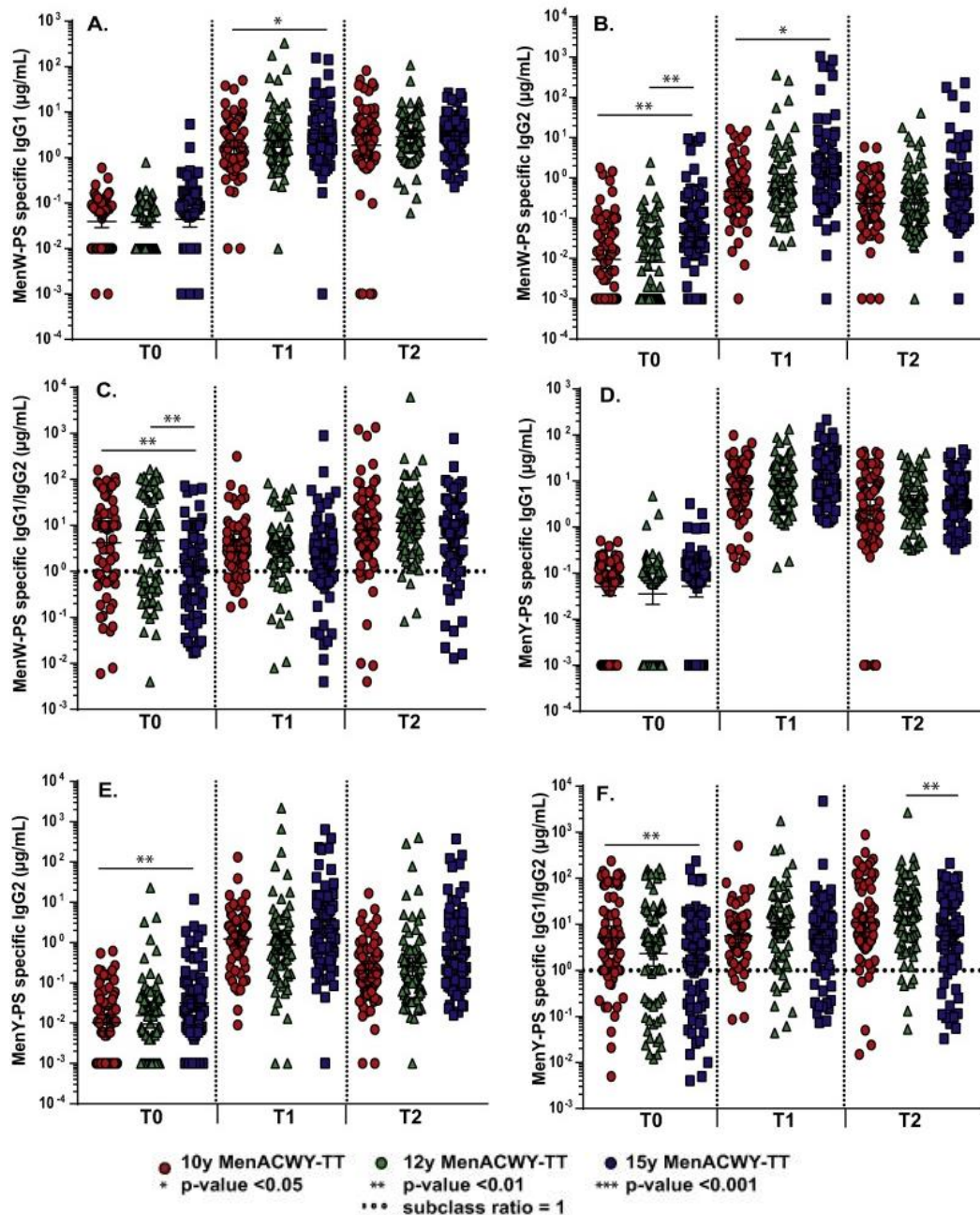


Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (37)

Figura 11. Concentrações das subclasses IgG1 (A), IgG2 (B) e IgG1/IgG2 (C) específicas contra MenC-PS medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação.

MenW-PS e MenY-PS

No T0, foram observadas concentrações mais altas de IgG2 específica contra MenW-PS e MenY-PS, embora em um nível geralmente baixo para as crianças de 15 anos de idade em comparação com as crianças de 10 anos (ambos os valores de $p = 0,003$). No T1, os níveis de IgG1 e IgG2 específicas aumentaram para os dois sorogrupos. Contra MenW, as crianças de 15 anos apresentaram níveis mais altos de IgG1 e IgG2 específicas em comparação às crianças de 10 anos ($p = 0,036$ e $0,033$, respectivamente). No T2, os níveis de IgG1 e IgG2 específicas para cada sorogrupo haviam diminuído, mas ainda eram mais altos do que no T0, com níveis semelhantes entre as faixas etárias. A maioria das crianças de 10 e 12 anos apresentou níveis predominantes de IgG1, enquanto que, na faixa de 15 anos, mais participantes mantiveram níveis mais altos de IgG2 do que IgG1 contra MenY ($p = 0,004$; Figura 12) (38).



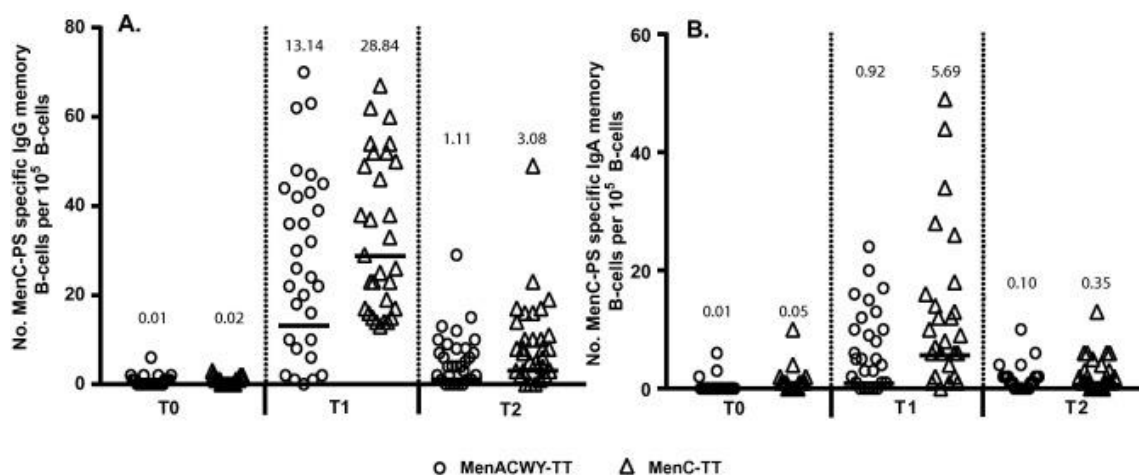
Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (38)

Figura 12. Concentrações das subclasses IgG1, IgG2 e IgG1/IgG2 específicas para MenW-PS (A-C) e MenY-PS (D-F) medidos no T0 e no T1 e T2 após vacinação com MenACWY-TT.

8.4 Número de células B de memória específica contra MenC-PS e TT

De todas as crianças de 12 e 15 anos, 30/225 (13%) e 30/239 (13%) participantes foram selecionados aleatoriamente para análise de células B de memória para o grupo de vacinas MenACWY-TT e MenC-TT, respectivamente. A idade média de inclusão para este subgrupo foi de 13,6 (1,6) anos e 13,5 (1,6) anos para o grupo de vacinas MenACWY-TT e MenC-TT, respectivamente (37).

No T0, o número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS em circulação era baixo e semelhante entre os grupos de vacina. Tanto MenACWY-TT quanto MenC-TT induziram um aumento no número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT em circulação no T1, e tenderam a ser maiores no grupo da vacina MenC-TT em comparação com o grupo da vacina MenACWY-TT ($p = 0,231$ e $0,075$, respectivamente). No T2, o número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT em circulação diminuiu em ambos os grupos de vacina, mas ainda era mais alto do que os níveis no T0 (Figura 13) (37).



Fonte: van Ravenhorst *et al.*, 2017 (37)

Figura 13. Número de células B de memória específica IgG (A) e IgA (B) contra MenC-PS e TT por 100.000 células B medida no T0 e no T1 e T2 após vacinação com MenACWY-TT.

O número de células B de memória IgG específica de MenC-PS em circulação no T1 mostrou correlação significativa com os títulos de rSBA contra MenC ($p = 0,02$), mas não com os níveis de IgG específica de MenC-PS ($p = 0,06$) em T2. Os títulos de rSBA contra MenC e os níveis de IgG específica contra MenC-PS em T2 correlacionaram-se significativamente com o número de células B de memória IgG específica contra MenC-PS e TT em circulação no T1 ($p = 0,02$ e $0,03$, respectivamente) (37).

9. LIMITAÇÕES GERAIS DAS EVIDÊNCIAS

Uma das principais limitações desta evidência é de ser oriunda de apenas duas publicações provenientes de um ECR, que comparou a vacina meningocócica ACWY (conjugada com proteína TT) frente a vacina meningocócica C (conjugada com proteína TT), no que tange a imunogenicidade, entre crianças e adolescentes de 10, 12 e 15 anos de idade. Além disso, este estudo não apresentou a segurança como um dos desfechos e não foi encontrado nenhum outro estudo que preenchesse os critérios de inclusão propostos pela pergunta deste PTC.

A análise por protocolo para todos os desfechos neste estudo incluído também foi uma limitação. Este tipo de análise é mais indicado para comparações de não inferioridade e apenas um dos desfechos tinha este objetivo, enquanto

os demais apresentaram uma comparação de superioridade entre intervenção e controle, o que seria mais indicado a análise ITT. Ademais, este estudo foi aberto, com maiores possibilidades de haver desistências ou perdas de acompanhamento, o que poderia impactar nos desfechos. E ainda, os autores não descreveram nos artigos, tampouco nos protocolos indicados nas publicações, como se procedeu à randomização e nem como se garantiu o sigilo de alocação, o que gerou algumas preocupações na avaliação do risco de viés.

Por fim, as informações acerca da segurança estão apresentadas como evidência indireta, uma vez que os estudos de onde foram extraídas não preencheram os critérios de inclusão desta revisão. No entanto, todos estes estudos são ECR de fase II ou III, que avaliaram a vacina meningocócica ACWY (conjugada) frente a outra conjugada com proteína de transporte distinta ou a vacina meningocócica ACWY (não conjugada), em uma faixa etária de 10 a 18 anos e com um tempo de acompanhamento que variou de 6 a 36 meses. Assim, considerou-se pertinente a inclusão dos desfechos de segurança destes estudos como forma complementar às evidências do estudo incluído.

10. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

Com o objetivo de avaliar a confiança na evidência analisada, foi aplicado a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), em que foram consideradas as características metodológicas e os resultados provenientes do estudo incluído para avaliação da qualidade dos desfechos de título de rSBA contra MenA, MenC, MenW e MenY; concentrações de IgG específica contra MenA-PS, MenC-PS, MenW-PS e MenY-PS e número de células B de memória (IgG e IgA) específica contra MenC-PS e TT (Quadro 4).

É válido lembrar que essas evidências foram extraídas de um ECR, que comparou a vacina MenACWY-TT frente a vacina MenC-TT, no que tange a imunogenicidade, entre crianças e adolescentes de 10, 12 e 15 anos de idade. Mesmo assim, optou-se por utilizar o GRADE visando auxiliar na avaliação da confiança da evidência.

Quadro 4. Avaliação da qualidade da evidência, a partir da ferramenta GRADE

Qualidade da evidência							Impacto	Qualidade	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Título de rSBA contra MenC (não inferioridade em um ano)									
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Não inferioridade de GMT de rSBA contra MenC não foi demonstrado no T2 em nenhuma faixa etária.	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Título de rSBA contra MenC									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	No T1, os GMT de rSBA contra MenC foram semelhantes entre os grupos, sem nenhuma diferença estatisticamente significativa entre as vacinas. No T2, houve uma taxa de decaimento em todos os grupos, mas superiores ao T0. No T2, o GMT de rSBA contra MenC foi superior para o grupo MenC-TT frente ao grupo MenACWY-TT nas faixas etárias 10, 12 e 15 anos (p <0,05, p <0,01, p <0,05; respectivamente).	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Concentrações de IgG específica contra PS de MenC									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	No T1, as CMT de IgG contra MenC-PS aumentaram entre os grupos e não houve diferença estatisticamente significativa entre as vacinas. No T2, houve uma diminuição nas CMT de IgG contra MenC-PS em todos os grupos, mas permaneceram superiores ao T0. No T2, a CMT de IgG contra MenC-PS foi superior para o grupo MenC-TT frente ao grupo MenACWY-TT nas faixas etárias 10, 12 e 15 anos (p <0,05, p <0,05 e p <0,05; respectivamente).	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Número de células B de memória (IgG e IgA) específicas contra MenC-PS e TT									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	No T1, ambas as vacinas induziram um aumento no número IgG e IgA específicas contra MenC-PS em circulação, com tendência a serem maiores com a vacina MenC-TT frente a vacina MenACWY-TT (p = 0,231 e 0,075, respectivamente). No T2, o número IgG e IgA específicas contra MenC-PS em circulação diminuiu em ambos os grupos de vacina, mas ainda era mais alto do que no T0.	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Título de rSBA contra MenA, MenW e MenY									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	No T1, os GMT de rSBA aumentaram contra MenA, MenW e MenY em todas as faixas etárias. Os GMT de rSBA contra MenW e MenY, nos 15 anos foram maiores frente aos 10 anos (p = 0,027 e 0,045; respectivamente). Contra MenA e MenY, os GMT de rSBA nos 12 anos foram maiores que nos 10 anos (p = 0,048 e 0,027, respectivamente). No T2, os GMT de rSBA contra MenA, MenW e MenY diminuíram, mas ainda eram mais altos que no T0. Os GMT de rSBA contra MenW nos 10 anos foram menores frente aos 12 e 15 anos (p = 0,029 e 0,006; respectivamente).	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Concentrações de IgG específica contra PS de MenA, MenW e MenY									
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	No T1, os GMC de IgG aumentaram contra MenA, MenW e MenY em todas as faixas etárias. Contra MenA, MenW e MenY, os GMC de IgG nos 15 anos foram maiores frente aos 10 anos (p = 0,036, 0,003 e 0,012; respectivamente). No T2, os GMC de IgG contra MenA, MenW e MenY diminuíram, mas ainda eram mais altos que no T0. Os GMC de IgG contra MenY nos 15 anos foram maiores frente aos 10 anos (p = 0,030).	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

Legenda: ECR = ensaio clínico randomizado; GMC = concentrações médias geométricas; GMT = títulos médios geométricos; IgA = imunoglobulina A; IgG = imunoglobulina G; MenA = sorogrupo meningocócico A; MenC = sorogrupo meningocócico C; MenW = sorogrupo meningocócico W; MenY = sorogrupo meningocócico Y; p = valor de p; rSBA = antígeno bactericida sérico de coelho; TT = toxoide tetânico; PS = polissacarídeo, T0 = antes da vacina de reforço; T1 = um mês após vacina de reforço; T2 = um ano após vacina de reforço. a = avaliação de desfecho por protocolo e perdas de participantes no estudo.

11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A doença meningocócica é uma importante preocupação em saúde e tem sido relatada em todo o mundo, sendo os sorogrupos A, B, C, W, X e Y da *N. meningitidis* os maiores causadores de epidemia. No Brasil, os sorogrupos B, C, W e Y são os principais causadores da doença. Dentre estes, o de maior incidência é o sorogrupo C e o de maior percentual de letalidade é o sorogrupo W. As vacinas são consideradas a melhor forma de prevenção e indicadas para o uso em crianças e adolescentes. Nestes, a intenção é de reduzir as taxas da infecção e do potencial de transporte nasofaríngeo. Atualmente, no Calendário Nacional de Vacinação do SUS está preconizado o uso da vacina meningocócica C (conjugada) para crianças e adolescentes entre 11 e 14 anos de idade, além da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para pacientes com hemoglobinúria paroxística noturna em uso de eculizumabe.

A vacina meningocócica ACWY (conjugada com TT) se mostrou imunogênica quando comparada com a vacina meningocócica C (conjugada com TT) no que tange aos títulos, concentrações de anticorpos específicos e número de células B de memória específica contra MenC como dose de reforço nas idades de 10, 12 e 15 anos em até um ano após a vacina. Além de apresentar títulos e concentrações de anticorpos específicos contra os polissacarídeos de membrana dos MenA, MenW e MenY para as mesmas faixas etárias e para o mesmo período de tempo, com uma qualidade moderada da evidência. No entanto, a não inferioridade entre MenACWY-TT frente a MenC-TT após um ano da vacinação de reforço não foi comprovada, com uma qualidade alta da evidência.

Não foram encontrados estudos que comparassem vacinas meningocócicas ACWY conjugada com as outras proteínas (CRM e DT) frente a vacina meningocócica C (conjugada). A maioria dos estudos faz uma comparação entre as vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) e entre estas conjugadas e a vacina meningocócica ACWY (não conjugada). Ou seja, a maioria dos estudos não preenchem os critérios de inclusão proposta pela pergunta deste parecer. Também foi possível verificar a utilização de todas as vacinas ACWY, conjugadas ou não, em diversos países. É válido reforçar que há uma tendência para a utilização das vacinas meningocócicas ACWY (não conjugadas) em situações de surto, enquanto as vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas), além de também serem utilizadas neste cenário, em situações de prevenção.

As vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) demonstram ser bem toleradas e com capacidade de gerar reações adversas comparáveis entre elas, independente das proteínas transportadoras que possuem (CRM, DT e TT). De uma maneira geral, essas reações estão relacionadas com a sua aplicação, apresentando dor, inchaço e eritema local, de forma leve a moderada, que desaparecem espontaneamente no decorrer dos dias. Já as reações sistêmicas, quando aparecem, também se caracterizam como de forma leve a moderada. Porém, é preciso lembrar que o perfil de segurança destas vacinas apresentado neste parecer técnico científico é proveniente de evidência indireta, uma vez que o estudo incluído não contemplou a segurança da vacina MenACWY-TT dentre os desfechos propostos em sua pesquisa.

12. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A Z. Meningites. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/meningites>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meningitis. Disponível em:<<https://www.cdc.gov/meningitis/bacterial.html>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
3. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. *Lancet*. 2007 Jun 30;369(9580):2196–210.
4. Strelow VL, Vidal JE. Invasive meningococcal disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 Sep;71(9B):653–8.
5. World Health Organization (WHO). Health topics. Meningitis. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/meningitis/en/>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
6. Cohn AC, MacNeil JR, Clark TA, Ortega-Sanchez IR, Briere EZ, Meissner HC, et al. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2013 Mar 22;62(RR-2):1–28.
7. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012 May 30;30 Suppl 2:B3–9.
8. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, Mayon-White R, Phillips C, Bailey L, et al. Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet*. 2006 Feb 4;367(9508):397–403.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guidance. Meningitis (bacterial) and meningococcal septicaemia in under 16s: recognition, diagnosis and management (CG102). Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/cg102>>. Acesso em: 15 abr. 2020.
10. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 May;10(5):317–28.
11. Brouwer MC, Tunkel AR, van de Beek D. Epidemiology, diagnosis, and antimicrobial treatment of acute bacterial meningitis. *Clin Microbiol Rev*. 2010 Jul;23(3):467–92.
12. Sáfadi MA, Bettinger JA, Maturana GM, Enwere G, Borrow R, Global Meningococcal Initiative. Evolving meningococcal immunization strategies. *Expert Rev Vaccines*. 2015 Apr;14(4):505–17.
13. Dretler AW, Roupael NG, Stephens DS. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1146–60.
14. Shaker R, Fayad D, Dbaibo G. Challenges and opportunities for meningococcal vaccination in the developing world. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 May 4;14(5):1084–97.
15. Wang B, Santoreneos R, Giles L, Haji Ali Afzali H, Marshall H. Case fatality rates of invasive meningococcal disease by serogroup and age: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2019 May 9;37(21):2768–82.
16. Acevedo R, Bai X, Borrow R, Caugant DA, Carlos J, Ceyhan M, et al. The Global Meningococcal Initiative meeting on prevention of meningococcal disease worldwide: Epidemiology, surveillance, hypervirulent strains, antibiotic resistance and high-risk populations. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Jan;18(1):15–30.

17. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Surveillance Atlas of Infectious Diseases. Disponível em: <<https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>>. Acesso em: 16 abr. 2020.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Meeting of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Meeting information. ACIP Meeting Minutes Archive. February 2018 ACIP Minutes. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/minutes-archive.html>>. Acesso em: 16 abr. 2020.
19. Public Health Agency of Canada. Health. Healthy living. Vaccines and immunization. Vaccine-preventable diseases. Invasive meningococcal disease. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/vaccine-preventable-diseases/invasive-meningococcal-disease/health-professionals.html>>. Acesso em: 16 abr 2020.
20. Lingani C, Bergeron-Caron C, Stuart JM, Fernandez K, Djingarey MH, Ronveaux O, et al. Meningococcal Meningitis Surveillance in the African Meningitis Belt, 2004-2013. *Clin Infect Dis*. 2015 Nov 15;61 Suppl 5:S410–5.
21. Stein KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992 Jun;165 Suppl 1:S49–52.
22. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current Epidemiology and Trends in Meningococcal Disease—United States, 1996–2015. *Clin Infect Dis*. 2018 Apr 3;66(8):1276–81.
23. Santos-Neto JF, Ferreira VM, Feitosa CA, Martinez-Silveira MS, Campos LC. Carriage prevalence of *Neisseria meningitidis* in the Americas in the 21st century: a systematic review. *Braz J Infect Dis*. 2019 Jul;23(4):254–67.
24. Burman C, Serra L, Nuttens C, Presa J, Balmer P, York L. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2019;15(2):459–69.
25. Das JK, Salam RA, Arshad A, Lassi ZS, Bhutta ZA. Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions to Improve Access and Coverage of Adolescent Immunizations. *J Adolesc Health*. 2016 Oct;59(4S):S40–8.
26. Sáfyadi MAP, O’Ryan M, Valenzuela Bravo MT, Brandileone MCC, Gorla MCO, de Lemos APS, et al. The current situation of meningococcal disease in Latin America and updated Global Meningococcal Initiative (GMI) recommendations. *Vaccine*. 2015 Nov 27;33(48):6529–36.
27. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine*. 2001 Oct 15;20 Suppl 1:S58–67.
28. Tauil M de C, Carvalho CSR de, Vieira AC, Waldman EA. Meningococcal disease before and after the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccine. Federal District, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014 Jul;18(4):379–86.
29. Andrade AL, Minamisava R, Tomich LM, Lemos AP, Gorla MC, de Cunto Brandileone MC, et al. Impact of meningococcal C conjugate vaccination four years after introduction of routine childhood immunization in Brazil. *Vaccine*. 2017 Apr 11;35(16):2025–33.
30. Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal C conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003 Sep;10(5):780–6.
31. McIntosh EDG, Bröker M, Wassil J, Welsch JA, Borrow R. Serum bactericidal antibody assays – The role of complement in infection and immunity [Internet]. Vol. 33, *Vaccine*. 2015. p. 4414–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.07.019>

32. Borrow R, Abad R, Trotter C, van der Klis FRM, Vazquez JA. Effectiveness of meningococcal serogroup C vaccine programmes. *Vaccine*. 2013 Sep 23;31(41):4477–86.
33. Jackson LA, Baxter R, Reisinger K, Karsten A, Shah J, Bedell L, et al. Phase III comparison of an investigational quadrivalent meningococcal conjugate vaccine with the licensed meningococcal ACWY conjugate vaccine in adolescents. *Clin Infect Dis*. 2009 Jul 1;49(1): e1–10.
34. Jackson LA, Jacobson RM, Reisinger KS, Anemona A, Danzig LE, Dull PM. A randomized trial to determine the tolerability and immunogenicity of a quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine in healthy adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Feb;28(2):86–91.
35. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, Ryall R, Bassily E, Bybel MJ, et al. Safety, Immunogenicity, and Immune Memory of a Novel Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine (MCV-4) in Healthy Adolescents [Internet]. Vol. 159, *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2005. p. 907. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.159.10.907>
36. Bernal N, Huang L-M, Dubey AP, Jain H, Bavdekar A, Lin T-Y, et al. Safety and immunogenicity of a tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in adolescents and adults. *Hum Vaccin*. 2011 Feb;7(2):239–47.
37. van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Knol MJ, Stoof SP, Sanders EAM, et al. Meningococcal serogroup C immunogenicity, antibody persistence and memory B-cells induced by the monovalent meningococcal serogroup C versus quadrivalent meningococcal serogroup ACWY conjugate booster vaccine: A randomized controlled trial. *Vaccine*. 2017 Aug 24;35(36):4745–52.
38. van Ravenhorst MB, van der Klis FRM, van Rooijen DM, Sanders EAM, Berbers GAM. Adolescent meningococcal serogroup A, W and Y immune responses following immunization with quadrivalent meningococcal A, C, W and Y conjugate vaccine: Optimal age for vaccination [Internet]. Vol. 35, *Vaccine*. 2017. p. 4753–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.007>
39. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366:l4898.

APÊNDICE – Resumo dos estudos incluídos.

Autor, ano	Desenho do estudo	Objetivo e população do estudo	Tempo de seguimento	Intervenção, (n)	Controle, (n)	Segurança
Keyserling et al., 2005 (35)	ECR, duplo cego, paralelo e multicêntrico.	Avaliar a segurança e a imunogenicidade da MenACWY-DT em comparação com a MPSV4 em adolescentes saudáveis de 11 a 18 anos de idade.	36 meses	MenACWY-DT, (440)	MPSV4, (441)	MenACWY-DT: 69% relataram dor; 20% induração, 14% inchaço e 12% eritema, como reações locais, e 45% relataram dor de cabeça; 28% fadiga; 12% anorexia; 11% diarreia; 3% febre; 2% vômito e <i>rash</i> cutâneo, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leves a moderados. MPSV4: 30% relataram dor; 8% induração, 5% inchaço e 6% eritema, como reações locais, e 40% relataram dor de cabeça; 24% fadiga; 12% anorexia; 14% diarreia; 3% febre; 2% vômito e <i>rash</i> cutâneo, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leves a moderados.
Jackson et al., 2009 (33)	ECR de fase III, observação cega, paralelo e multicêntrico.	Avaliar a segurança e a imunogenicidade da MenACWY-CRM em comparação com a MenACWY-DT em adolescentes saudáveis de 11 a 18 anos de idade.	6 meses	MenACWY-CRM, (1631)	MenACWY-DT, (539)	MenACWY-CRM: 44% relataram dor; 15% eritema e 12% induração, como reações locais, e 29% relataram dor de cabeça; 19% dor muscular; 12% náusea; 11% mal-estar; 8% artralgia e calafrios e 1% febre, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leves. MenACWY-DT: 53% relataram dor; 16% eritema e 11% induração, como reações locais, e 28% relataram dor de cabeça; 18% dor muscular; 12% mal-estar; 9% náusea; 7% calafrios; 6% atralgia e 1% febre, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leves.
Jackson et al., 2009 (34)	ECR de fase II, unicego, paralelo e multicêntrico.	Avaliar a segurança e a imunogenicidade da MenACWY-CRM em comparação com a MenACWY (não conjugada, MPSV4) em adolescentes saudáveis de 11 a 17 anos de idade.	12 meses	MenACWY-CRM, (315)	MPSV4, (209)	MenACWY-CRM: 67% relataram dor; 29% eritema e 18% induração, como reações locais, e 39% relataram dor de cabeça; 19% dor muscular; 12% náusea; 13% mal-estar; 12% artralgia, 11% calafrios e 1% febre, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leves a moderados. MPSV4: 60% relataram dor; 19% eritema e 11% induração, como reações locais, e 39% relataram dor de cabeça; 14% dor muscular; 10% mal-estar; 10% náusea; 8% calafrios; 3% atralgia e 2% febre, como reações sistêmicas. Todos, em sua maioria, considerados leves a moderados.
Bermal et al., 2011 (36)	ECR de fase III, aberto, paralelo e multicêntrico.	Avaliar a segurança e a imunogenicidade da MenACWY-TT em comparação com a MPSV4 em adolescentes saudáveis de 10 a 18 anos de idade.	6 meses	MenACWY-TT, (768)	MPSV4, (257)	MenACWY-TT: 26,2% relataram dor; 12,3% eritema e 9,3% inchaço, como reações locais. Os relatos de reações sistêmicas foram: dor de cabeça, fadiga, febre e sintomas gastrointestinais, cada um inferior a 20%. Todos, em sua maioria, considerados leves a moderados. Um paciente apresentou infecção do trato respiratório superior, de leve a moderada. MPSV4: 26,8% relataram dor; 6,3% eritema e inchaço, como reações locais. Os relatos de reações sistêmicas foram: dor de cabeça, fadiga, febre e sintomas gastrointestinais, cada um inferior a 20%. Todos, em sua maioria, considerados leves a moderados.

ANEXO 2 – ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Análise de Impacto Orçamentário

Vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação

1. APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação, demandada pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (SVS/MS). O presente estudo foi elaborado pela Secretaria-Executiva da Conitec com o objetivo de estimar o impacto orçamentário da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada), a ser utilizada em adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação, na perspectiva do SUS.

2. CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflitos de interesse com a matéria.

3. INTRODUÇÃO

Foi realizada uma análise para estimar o impacto orçamentário da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada), comparado ao uso da vacina meningocócica C (conjugada), a ser utilizada em adolescentes de 11 e 12 anos de idade no Calendário Nacional de Vacinação para a prevenção da doença meningocócica (DM) causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*.

4. MÉTODOS

O desenho da análise seguiu premissas da diretriz metodológica de análise do impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.1 Perspectiva

A análise do impacto orçamentário adotou a perspectiva do SUS, por ser o detentor do orçamento em âmbito federal, conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.2 Horizonte temporal

Foi adotado o horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025), conforme recomendado pela diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (1).

4.3 Preço proposto para incorporação

Foi realizada uma busca de preços no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG), por meio do Portal de Compras do Governo Federal, onde são realizadas as operações das compras governamentais, no dia 14/04/2020. Foram encontrados preços unitários de compra pelo Departamento de Logística em Saúde do Ministério da Saúde (DLOG/MS) da vacina meningocócica ACWY (conjugada) em 03/07/2019, por R\$ 86,97, e da vacina meningocócica C (conjugada) em 30/11/2018, por R\$ 38,19 (2).

4.4 Custos de tratamento

4.4.1 Dose única (reforço)

Atualmente, no Brasil, a vacina meningocócica C (conjugada) é disponibilizada aos adolescentes entre 11 e 14 anos, em dose única ou reforço, a depender da situação vacinal anterior do indivíduo (3). Além disso, para esta faixa etária, é recomendada a dose única das vacinas meningocócicas ACWY (conjugadas) na prevenção da DM (4–6).

Posto isso, para fins de estimar o impacto orçamentário da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada), a ser utilizada em adolescentes de 11 e 12 anos no Calendário Nacional de Vacinação, na perspectiva do SUS, foi considerada a aplicação de dose única e não foram considerados outros custos além da vacina.

Quadro 1. Estimativas dos custos das vacinas meningocócicas C e ACWY (conjugadas).

Medicamento	Posologia	Preço unitário da dose (R\$)	Custo da vacinação (R\$)
Vacina meningocócica C (conjugada)	Dose única	38,19*	38,19
Vacina meningocócica ACWY (conjugada)	Dose única	86,97*	86,97

* Conforme últimas compras realizadas pelo DLOG/MS (SIASG).

4.5 População

Para estimar a população de adolescentes entre 11 e 12 anos de idade elegíveis à vacinação em dose única ou reforço, a depender da situação vacinal anterior do indivíduo, foi adotado a projeção de população do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) de 2021 a 2025 (7), não sendo excluídos os indivíduos contraindicados ou que requerem cuidados ou precauções descritas em bula (4–6).

Neste contexto, foram elaborados cenários que utilizaram valores de cobertura vacinal (26,0; 37,8; 41,0 e 80,0%) considerando a experiência brasileira com vacinação em adolescentes por meio do Programa Nacional de Imunizações. Este procedimento se fez necessário como forma de mitigar as incertezas inerentes à estimativa de impacto orçamentário (1) e dos desafios que envolvem a vacinação, principalmente na faixa etária proposta (8–10). Ademais, foi aplicado em cada cenário a taxa indicativa global de desperdício de vacina da OMS (5%), que considera as possibilidades de descarte, perdas, danos ou destruição das vacinas e visa auxiliar no planejamento e previsão das necessidades de suprimentos vacinais (10).

Por fim, foi considerado também a estimativa da população de adolescentes entre 11 e 12 anos elegíveis à vacinação proposta pela Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI) em sua Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, constante no processo 25000.195831/2019-08.

5. RESULTADOS

A Tabela 1 apresenta as estimativas da população elegível e do impacto orçamentário, considerando o custo da vacina meningocócica C conjugada (vacina MenC; Quadro 1) e com taxa de difusão de 100%, como ocorre atualmente no SUS. É válido salientar que foi considerado a posologia de dose única da vacina e todos os indivíduos que alcançam a idade de 11 anos a cada ano como população elegível, pressupondo que todos estes indivíduos serão vacinados em algum momento do tempo durante o período de 11 a 14 anos de idade (Cenário de 100%) e que este procedimento já ocorre há alguns anos.

Tabela 1. Impacto orçamentário de uso da vacina MenC em pacientes de 11 a 14 anos (Cenário de 100%) .

Ano	População Geral (IBGE)	População de 11 a 14 anos (IBGE)	População elegível (11 anos, IBGE)	Vacina MenC (Cenário de 100%)
2021	213.317.639	11.749.441	2.889.438	R\$ 115.865.019,08
2022	214.828.540	11.668.726	2.896.970	R\$ 116.167.048,52
2023	216.284.269	11.621.724	2.906.721	R\$ 116.558.058,74
2024	217.684.462	11.587.200	2.898.518	R\$ 116.229.122,54
2025	219.029.093	11.635.260	2.937.419	R\$ 117.789.033,19
Total em 5 anos	-	-	14.529.066	R\$ 582.608.282,07

Com o objetivo de estimar o impacto orçamentário incremental, foi considerado o custo com a vacina meningocócica ACWY conjugada (vacina MenACWY; Quadro 1), mantendo a difusão de 100% e a elegibilidade de toda a população de 11 anos, assim como proposto no Cenário de 100%. Além disso, todos os modelos que seguem pressupõem a substituição completa da vacina MenC pela vacina MenACWY (Tabela 2).

Tabela 2. Impacto orçamentário incremental com a introdução da vacina MenACWY no Cenário de 100%.

Ano	População elegível (11 anos, IBGE)	Vacina MenC (Cenário de 100%)	Vacina MenACWY	Impacto Orçamentário Incremental
2021	2.889.438	R\$ 115.865.019,08	R\$ 263.859.144,00	R\$ 147.994.124,92
2022	2.896.970	R\$ 116.167.048,52	R\$ 264.546.954,95	R\$ 148.379.906,43
2023	2.906.721	R\$ 116.558.058,74	R\$ 265.437.401,64	R\$ 148.879.342,90
2024	2.898.518	R\$ 116.229.122,54	R\$ 264.688.315,98	R\$ 148.459.193,44
2025	2.937.419	R\$ 117.789.033,19	R\$ 268.240.696,95	R\$ 150.451.663,76
Total em 5 anos	14.529.066	R\$ 582.608.282,07	R\$ 1.326.772.513,52	R\$ 744.164.231,45

Com a introdução da vacina MenACWY no Cenário de 100% (Tabela 2), a estimativa do impacto orçamentário incremental no primeiro ano seria de aproximadamente R\$ 148 milhões, chegando a quase R\$ 151 milhões em 2025 e a R\$ 744 milhões no acumulado de cinco anos.

Nas Tabelas de 3 a 6 estão apresentados quatro cenários de estimativas do impacto orçamentário incremental que adotaram alguns valores de cobertura vacinal (26,0; 37,8; 41,0 e 80,0%), considerando a experiência brasileira com

vacinação em adolescentes, conforme informações da CGPNI. Desta forma, para cada ano, foi calculado a cobertura vacinal para os adolescentes de 11 anos. Posteriormente, na população de 12 anos do ano em questão, foi subtraído a população vacinada do ano anterior. A este resultado da população de 12 anos, também foi aplicado a cobertura vacinal. O resultado final considerou as duas faixas etárias (11 e 12 anos) previamente calculadas. Salienta-se que foi utilizado a taxa de difusão de 100%, uma vez que a vacina MenC já está disponível no Calendário Nacional de Vacinação e seria completamente substituída pela vacina MenACWY, no caso da sua ampliação de uso no SUS.

Tabela 3. Impacto orçamentário incremental, considerando uma cobertura vacinal de 26,0% (Cenário 1).

Ano	População elegível	Vacina MenC (R\$)	Vacina MenACWY (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental (R\$)
2021	1.381.160	52.746.485,81	120.119.451,98	67.372.966,17
2022	1.374.391	52.487.990,75	119.530.781,77	67.042.791,02
2023	1.378.575	52.647.774,30	119.894.656,48	67.246.882,18
2024	1.378.309	52.637.627,22	119.871.548,55	67.233.921,33
2025	1.387.281	52.980.250,29	120.651.803,29	67.671.553,00
Total em 5 anos	6.899.715	263.500.128,37	600.068.242,07	336.568.113,70

Tabela 4. Impacto orçamentário incremental, considerando uma cobertura vacinal de 37,8% (Cenário 2).

Ano	População elegível	Vacina MenC (R\$)	Vacina MenACWY (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental (R\$)
2021	1.870.622	71.439.047,23	162.687.979,51	91.248.932,28
2022	1.862.828	71.141.420,17	162.010.194,08	90.868.773,92
2023	1.868.559	71.360.249,14	162.508.532,81	91.148.283,67
2024	1.867.716	71.328.056,23	162.435.219,95	91.107.163,73
2025	1.881.143	71.840.849,33	163.603.002,53	91.762.153,19
Total em 5 anos	9.350.867	357.109.622,10	813.244.928,88	456.135.306,78

Tabela 5. Impacto orçamentário incremental, considerando uma cobertura vacinal de 41,0% (Cenário 3).

Ano	População elegível	Vacina MenC (R\$)	Vacina MenACWY (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental (R\$)
2021	1.988.574	75.943.650,56	172.946.302,41	97.002.651,85
2022	1.980.723	75.643.825,21	172.263.510,82	96.619.685,61
2023	1.986.835	75.877.216,76	172.795.012,87	96.917.796,11
2024	1.985.786	75.837.168,46	172.703.810,98	96.866.642,51
2025	2.000.463	76.397.688,27	173.980.281,45	97.582.593,18
Total em 5 anos	9.942.381	379.699.549,26	864.688.918,53	484.989.369,28

Tabela 6. Impacto orçamentário incremental, considerando uma cobertura vacinal de 80,0% (Cenário 4).

Ano	População elegível	Vacina MenC (R\$)	Vacina MenACWY (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental (R\$)
2021	2.919.245	111.485.951,58	253.886.703,56	142.400.751,98
2022	2.918.246	111.447.821,77	253.799.870,62	142.352.048,86
2023	2.927.703	111.808.986,74	254.622.350,78	142.813.364,05
2024	2.922.463	111.608.848,53	254.166.576,50	142.557.727,97
2025	2.953.788	112.805.173,80	256.890.965,32	144.085.791,52
Total em 5 anos	14.641.445	559.156.782,41	1.273.366.466,78	714.209.684,37

Nestes quatro cenários (Tabelas 3 a 6), a estimativa do impacto orçamentário da ampliação de uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) para os adolescentes de 11 e 12 anos de idade no SUS seria de aproximadamente R\$ 67 milhões a R\$ 144 milhões por ano e de R\$ 337 milhões a R\$ 715 milhões ao final de cinco anos, a depender da cobertura vacinal utilizada.

De acordo com o Programa Nacional de Imunizações (PNI), atualmente, a cobertura vacinal de 37,8% parece ser a que mais se aproxima do cenário real no Brasil, em se tratando da vacina MenC sendo administrada em dose única e em indivíduos de 11 e 12 anos. Neste cenário (Cenário 2; Tabela 4), a estimativa de impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$ 91 milhões por ano e de R\$ 456 milhões ao final de cinco anos. No entanto, há que se ter cautela quanto a este resultado, uma vez que esta cobertura vacinal pode se elevar consideravelmente, caso seja incorporada a vacina MenACWY no SUS para a faixa etária em questão, devido a ampliação da prevenção contra os sorogrupos A, W e Y da *N. meningitidis*. Desta forma, é razoável a CGPNI considerar como meta a cobertura vacinal de 80% (Cenário 4; Tabela 6). Assim sendo, o impacto orçamentário incremental seria de aproximadamente R\$142 milhões a R\$ 144 milhões por ano, representando um valor aproximado de R\$ 714 milhões no acumulado de cinco anos.

Finalmente, na Tabela 7, consta o impacto orçamentário incremental considerando uma estimativa populacional proposta pela CGPNI de adolescentes entre 11 e 12 anos elegíveis à vacinação.

Tabela 7. Impacto orçamentário incremental, considerando a estimativa proposta pela CGPNI.

Ano	População elegível (11 e 12 anos, IBGE)	Vacina MenC (R\$)	Vacina MenACWY (R\$)	Impacto Orçamentário Incremental (R\$)
2019	7.026.422	281.756.008,99	641.642.317,41	359.886.308,42
2020	7.026.422	281.756.008,99	641.642.317,41	359.886.308,42
2021	7.026.422	281.756.008,99	641.642.317,41	359.886.308,42
Total em 3 anos	21.079.266	845.268.026,97	1.924.926.952,22	1.079.658.925,25

Neste último cenário (Tabela 7), o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 359.886.308,42 por ano e de R\$ 1.079.658.925,25 ao final de três anos. No entanto, é recomendável cautela com estes valores, pois a população elegível

considera todos os indivíduos com 11 e 12 anos de idade todos os anos. Ou seja, o indivíduo usaria a vacina aos 11 e aos 12 anos de idade, diferentemente do indicado pelos fabricantes destas vacinas para esta faixa etária e do solicitado pela própria CGPNI em sua Nota Técnica Nº 25/2019-CGPNI/DEIDT/SVS/MS, superestimando o impacto orçamentário incremental.

6. LIMITAÇÕES

A análise de impacto orçamentário considerou os custos com a aquisição das vacinas, não sendo considerados os custos adicionais com transporte, armazenamento, hora trabalhada do profissional de saúde para aplicação da vacina na Atenção Primária à Saúde, custos de tratamento dos efeitos adversos, caso haja, e demais custos diretos. Além disso, o valor da vacina meningocócica C (conjugada) é proveniente do ano de 2018, ao passo que o valor da vacina meningocócica ACWY (conjugada) é do ano de 2019. Como não se trabalhou com reajuste dos valores, é razoável considerar que o impacto orçamentário incremental esteja superestimado, desfavorecendo a vacina meningocócica ACWY (conjugada).

Na ausência de números nacionais oficiais, foi utilizada a taxa indicativa global de desperdício de vacina da OMS, que não é capaz de refletir de forma mais fiel as particularidades do SUS e o contexto brasileiro. Além disso, não foram excluídos da análise os pacientes contraindicados ou com restrições e precauções, conforme bula da vacina, podendo o impacto orçamentário incremental estar superestimado.

Por fim, a cobertura vacinal é um grande desafio para os programas de imunização, principalmente entre os adolescentes. No entanto, em se tratando do Brasil, foi utilizado alguns percentuais oriundos da experiência do PNI, tanto com a vacina meningocócica C (conjugada) quanto com a faixa etária de 9 a 16 anos, visando mitigar esta limitação. Além disso, a ampliação da prevenção contra os sorogrupos A, W e Y da *N. meningitidis* com o uso da vacina meningocócica ACWY (conjugada) no SUS poderia aumentar a cobertura vacinal entre os adolescentes de 11 e 12 anos de idade, o que refletiria consideravelmente no impacto orçamentário incremental.

7. REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Diretriz Metodológica de análise de impacto orçamentário. Manual para o sistema de saúde do Brasil. 2014. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/novembro/10/Diretrizes-metodologicas-manual-de-analise-de-impacto-orcamentario-cienciasus.pdf>>. Acesso em: 07 mai. 2020.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Portal de compras. Disponível em: <<https://www.comprasgovernamentais.gov.br/index.php/comprasnet-siasg>>. Acesso em: 14 abr. 2020.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Saúde de A Z. Meningites. Disponível em: <<https://saude.gov.br/saude-de-a-z/meningites>>. Acesso em: 11 abr. 2020.
4. Menactra: solução injetável. Responsável técnico: Mauricio R. Marante. São Paulo: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 09 mar. 2020.
5. Menveo: pó liofilizado para solução injetável. Responsável técnico: Edinilson da Silva Oliveira. Rio de Janeiro: GlaxoSmithKline Brasil Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 30 mar. 2020.
6. Nimenrix: pó liofilizado para solução injetável. Responsável técnico: Adriana L. N. Heloany. São Paulo: Laboratórios Pfizer Ltda. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 30 mar. 2020.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeções da População. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?=&t=downloads>>. Acesso em: 06 mai. 2020.
8. Burman C, Serra L, Nuttens C, Presa J, Balmer P, York L. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(2):459–69.
9. Das JK, Salam RA, Arshad A, Lassi ZS, Bhutta ZA. Systematic Review and Meta-Analysis of Interventions to Improve Access and Coverage of Adolescent Immunizations. *J Adolesc Health.* 2016 Oct;59(4S):S40–8.
10. World Health Organization (WHO). Immunization, Vaccines and Biologicals. Disponível em: <<https://www.who.int/immunization/en/>>. Acesso em: 06 mai. 2020.

