

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina para os serogrupos A, C, W e Y: Uma revisão sistemática

Beatriz Tomás de Matos, João Pereira, Bárbara Aguiar

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.5499>

Submetido em: 2023-01-25

Postado em: 2023-01-27 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Avaliação económica da vacinação meningocócica com a vacina para os serogrupos A, C, W e Y: Uma revisão sistemática

Economic evaluation of meningococcal vaccination with vaccine for serogroups A, C, W e Y: A systematic revision

Autores:

Beatriz Tomás de Matos

Estudante no Mestrado em Medicina na Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1808-3476>

João Pereira

Professor Catedrático, Escola Nacional de Saúde Pública, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7390-9755>

Bárbara Aguiar

Assistente Convidada, Universidade da Beira Interior, Covilhã, Portugal

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6277-7099>

Autor correspondente: Beatriz Tomás de Matos, Rua Fernando Lopes Graça, 28, 2DTO, 1600-067 Lisboa, beatriztomasdematos@gmail.com

Financiamento:

Este artigo não obteve financiamento.

Considerações éticas:

Não se registam conflitos de interesse.

Resumo

Introdução: A doença meningocócica, causada por infecção por *Neisseria meningitidis*, constitui uma elevada carga de doença e acarreta elevados custos aos países. Os objetivos gerais deste artigo são: analisar a doença meningocócica, as estratégias de prevenção adotadas, e analisar as avaliações económicas na utilização da vacina meningocócica para os serogrupos A, C, W e Y (MenACWY).

Métodos: Foram realizadas uma pesquisa bibliográfica e uma revisão sistemática da literatura, na qual foram utilizadas as bases de dados B-ON, PUBMED, EBSCO, Cochrane, NHS EED, *Science Direct*, *Scopus* e *Web of Science*. Os critérios de inclusão foram construídos com metodologia PICO e incluíam avaliações económicas completas, tendo sido excluídas as parciais.

Resultados: A doença meningocócica apresenta uma elevada incidência no Mundo e em Portugal. A revisão sistemática identificou em sete dos treze artigos, que a MenACWY não era custo-efetiva considerando a incidência no país e o preço da vacina. Nas estratégias que consideraram custo-efetiva, os limiares de custo-efetividade eram muito elevados e em alguns foi considerada custo-efetiva apesar de o ultrapassar.

Conclusão: A incidência desta em Portugal está acima da média da União Europeia devido aos serogrupos B, C, W, e Y. A relação custo-efetividade da MenACWY é ainda dúbia, pelo que incidência e preço são importantes para a introdução no Programa Nacional de Vacinação Português.

Palavras-chave

Doença meningocócica; prevenção primária; vacinação; vacina MenACWY; avaliação económica

Abstract

Introduction: Meningococcal disease, caused by infection due to *Neisseria meningitidis*, have a high burden of disease and entails excess costs for countries. The purpose of this paper is to analyse meningococcal disease, the preventive strategies adopted, and to analyse economic evaluations of the meningococcal vaccine for serogroups A, C, W and Y (MenACWY).

Methods: A narrative literature review and a systematic literature review were conducted, in which these databases were used: B-ON, PUBMED, EBSCO, Cochrane, NHS EED, Science Direct, Scopus and Web of Science. The inclusion criteria were based on the PICO methodology, the articles included were full economic evaluations and excluded partial.

Results: Meningococcal disease still presents a high incidence in the World and in Portugal. The systematic review identified that in seven of the thirteen articles, MenACWY was not cost-effective considering the incidence of disease and the price of the vaccine. The strategies considered cost-effective had high cost-effectiveness thresholds and some even considered cost-effective despite being above.

Conclusion: Incidence of this disease in Portugal is higher than in the European Union, due to serogroups B, C, W, and Y. The cost-effectiveness of the MenACWY is still dubious, so the incidence and the price are important to the introduction in the Portuguese National Vaccination Programme.

Keywords

Meningococcal infection; primary prevention; vaccination; meningococcal vaccines; costs and cost analysis

Introdução

A doença meningocócica (DM) tem elevada letalidade e morbidade. Em cerca de 10 a 20% dos indivíduos apresenta sequelas com elevado impacto na qualidade de vida dos doentes.¹ Esta doença acarreta elevados custos para os sistemas de saúde, sociedade, e indivíduos a curto e a longo prazo.

A DM é uma infeção causada pela bactéria *Neisseria meningitidis*, um diplococo gram-negativo que afeta estritamente o ser humano, sendo este o único reservatório conhecido.² De acordo com a estrutura da sua cápsula polissacarídea, é classificada em doze serogrupos, mas a maioria das infeções é por A, B, C, W135, e Y.^{2,3} A transmissão ocorre de pessoa a pessoa por gotículas respiratórias, com um período de incubação de três a quatro dias.^{2,4} O indivíduo pode ser portador assintomático entre dias a meses, sendo a maioria adultos jovens, adolescentes e fumadores.⁵ A infeção pode limitar-se a um caso esporádico ou originar casos secundários por transmissão como um cluster ou até um surto na comunidade.⁶

Os sintomas podem ser vários desde febre, vómitos, náuseas, fotofobia, rigidez da nuca, sinal de Kernig e Brudzinsky, rash hemorrágico em petéquias ou purpúrico que não desaparece sob pressão, sintomas gerais resultantes de bacteriemia oculta, e sépsis com ou sem meningite.³ Em associação pode ocorrer: artrite, miocardite, pericardite e endoftalmite.⁴ Os exames complementares de diagnóstico mais utilizados são: punção lombar, gasometria, análises sanguíneas e urina tipo II.⁷

Em Portugal, esta doença é de notificação obrigatória. O programa Serviço de Alerta e Resposta Adequada (SARA-MENINGITES) atua precocemente, sendo ativado através da comunicação do médico assistente para o médico de saúde pública.^{3,6} Os resultados laboratoriais com sépsis ou meningite de provável etiologia bacteriana são obrigatoriamente notificados pelo sistema de informação e vigilância epidemiológica (SINAVE).⁸⁻¹⁰ O serogrupo pode ser analisado por técnicas moleculares como PCR e técnica de multilocus

sequencial.⁷ Se isolada *Neisseria meningitidis*, deverá ser analisado o serogrupo, serotipo e sero subtipo.^{7,11}

O tratamento deve ser iniciado precocemente, com Penicilina ou Cefalosporina empiricamente, no adulto e recém-nascido. Nas crianças com mais de 3 meses deve adicionar-se Vancomicina, devendo depois ser ajustado conforme a sensibilidade.^{12,13} O caso-índice deve realizar isolamento desde o diagnóstico até perfazer 24 horas da primeira toma de antibiótico e os contactos de risco devem ser avaliados para a necessidade de quimioprofilaxia.^{2,4,6,12} A medida preventiva mais eficaz nos contactos de alto risco é a vacinação.^{2,12,14}

As sequelas nomeadamente neurológicas, auditivas, visuais, renais, cutâneas e défices motores, podem ocorrer apesar do diagnóstico e tratamento precoces. Em Portugal, não há registo da incidência nem do tipo de sequelas que a doença provoca.^{1,4,7}

A população com maior risco de contrair a doença são: crianças menores de 5 anos (com pico de incidência no primeiro ano); adolescentes e adultos jovens dos 16 anos aos 23 anos; acampamentos de militares; indivíduos com comorbilidades como: asplenia, disfunção esplénica, distúrbios do complemento; doentes com imunossupressão em especial com deficiência do complemento, e por exemplo a fazer medicação com o Eculizumab.^{4-6,15,16}

A *Neisseria meningitidis* já provocou epidemias e surtos em vários países. Em 2010, a introdução da *MenAfriVac*, vacina meningocócica monovalente para o serogrupo A (MenA), provocou um aumento de outros serogrupos, nomeadamente do W, que devido a uma estirpe hipervirulenta causou uma epidemia em Meca na Arábia Saudita em 2000.^{17,18} Desde 2009, ocorreu um aumento do mesmo serogrupo na Europa, com início no Reino Unido e no País de Gales, com a estirpe “*original UK strain*”. Em 2013, emergiu nesse local uma variante, “*2013 strain*” que se manteve até 2017.^{2,14,18} Em 2015, surgiu a necessidade de implementar um programa de vacinação de emergência com a vacina meningocócica para os serogrupos A, C,

W e Y (MenACWY), a adolescentes e adultos até aos 25 anos, substituindo a vacina meningocócica para o serogrupo C (MenC).^{2,5,14}

Em 2019, com o aparecimento do vírus SARS-CoV-2, e consequentes medidas profiláticas observou-se uma diminuição da incidência e mortalidade da DM.^{5,19} Em 2020, além da menor adesão à vacinação, vários países suspenderam-na dos programas de vacinação.¹⁹

A incidência da doença observada na União Europeia em 2020 foi 0,26/100000 habitantes, sendo maior em crianças com menos de 1 ano (4,80/100000 habitantes).²⁰ A distribuição, por idade, de casos reportados e de rácio de óbitos segue a mesma tendência.²⁰ Na Europa esta doença apresenta elevada letalidade e frequência de sequelas graves.^{7,12}

Em Portugal, a taxa de incidência em 2020, foi de 0,33/100000 habitantes, superior à da União Europeia. Dos 34 casos reportados, a maioria foi pelo serogrupo B.²⁰ A evolução dos serogrupos em Portugal está representada na Fig. 1.

Portugal introduziu a MenC no seu Programa Nacional de Vacinação (PNV) a partir de 2006 com uma campanha de *catch-up* que abrangia a idade pediátrica. De 2007 a 2010, os casos por serogrupo C ocorreram em não vacinados.⁷ Desde 2017 a incidência tem aumentado, apresentando em 2020, 14.3% dos casos.²⁰

Dos casos reportados com o serogrupo Y, de 2009 a 2016, 59,4% dos casos pertencia a um clone endémico.^{2,7}

O serogrupo W apresenta uma incidência crescente desde 2016.^{2,7} Entre dezembro de 2018 e dezembro de 2019, devido a uma estirpe hipervirulenta, registaram-se 10 casos deste serogrupo, destes, 7 em crianças com menos de 2 anos de idade.^{2,7,21} Em 2019, jornais portugueses noticiavam o aumento do serogrupo W, e consequentemente ocorreu um aumento de doses administradas de MenACWY.^{22,23} Em 2020, este serogrupo representava 10,7% dos casos e o número de doses administradas aumentou.^{20,23}

A taxa de letalidade global da doença, de 2003 a 2016 oscilou, resultando em 102 óbitos, a maioria pelo serogrupo B. O segundo serogrupo com mais óbitos era o C até 2011, tendo posteriormente alterado para o W.⁷ A faixa etária de idade igual ou superior a 65 anos é a mais afetada.^{2,7} A percentagem de casos de fatalidade subiu de 5,3%, em 2016 para aproximadamente 10% desde 2018.²⁰

Na Europa, muitos países já tinham introduzido vacinação meningocócica, mas devido ao aumento dos serogrupos W e Y, implementaram a MenACWY nos seus PNV.^{2,14,17,18} A incidência e rácio de óbitos, diminuíram após a introdução da vacina.²⁰

Existem várias vacinas meningocócicas para um serogrupo ou para vários como a MenACWY. As vacinas podem ser polissacarídeas ou glicoconjugadas com a toxoide diftérica (DT), material de reação cruzada do toxoide da difteria com substituição do aminoácido 197 (CRM197) ou toxoide tetânico (TT).^{24,25} A Agência Europeia dos Medicamentos aprovou 3 vacinas: *MenQuadfi*[®] (MenACWY-TT), *Menveo*[®] (MenACWY-CRM197); e *Nimenrix*[®] (MenACWY-TT) ²⁵⁻²⁷ Em Portugal, estão disponíveis as duas últimas, ambas com o preço de venda ao público de 48,21€ sem comparticipação.²⁸ Estas podem ser administradas desde lactentes a adultos conforme o esquema vacinal recomendado, estando contraindicadas se houver alergia a qualquer componente.^{25-27,29}

Desde 2006, a maioria dos casos pertence ao serogrupo B, mas desde 2016 conhecem-se casos pelos serogrupos W e Y.³⁰ Neste sentido, introduziu-se no PNV de 2017, a vacina meningocócica para o serogrupo B e a MenACWY para grupos de risco, nomeadamente: candidatos com mais de 6 semanas de idade a transplantes ou transplantados com células estaminais medulares e periféricas; indivíduos com asplenia; e indivíduos com défice de complemento.³¹ Para os indivíduos sem acesso pelo PNV, podem adquirir com prescrição médica.² A Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante recomenda a MenACWY para todos os indivíduos que viajam para zonas hiperendémicas ou epidémicas.^{2,32}

Para aferir se a administração universal da MenACWY seria uma boa opção é necessário analisar as avaliações económicas publicadas e compreender as diferentes estratégias de vacinação utilizadas noutros países relativamente ao seu custo, e impacto nomeadamente: nos anos de vida ajustados à qualidade (QALY), anos de vida ajustados à incapacidade (DALY), e anos de vida salvos (LYS).³³ Para tal, procedeu-se à revisão sistemática de artigos que abordassem a introdução desta vacina recorrendo a avaliações económicas.

Métodos

Esta revisão sistemática foi realizada com as recomendações da *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses (PRISMA)* de 2021.³⁴

O protocolo desta revisão sistemática encontra-se registado na plataforma *PROSPERO* (CRD42021291567).

Critérios de elegibilidade

Os critérios de elegibilidade utilizados nesta revisão foram elaborados segundo a metodologia PICO (*Population, Intervention, Comparison and Outcome*). A população selecionada foi estudos com a administração da MenACWY em qualquer idade, país e local. Na intervenção foram selecionados estudos que mencionam a administração da MenACWY, como administração inicial, em substituição ou como booster do esquema vacinal prévio. Relativamente aos comparadores para a administração da MenACWY foram incluídos: a administração da MenC e MenA; não ser administrada ou não ser realizada qualquer intervenção adicional ao programa já instituído no país. Nos outcomes foram incluídos os estudos que consideram uma avaliação económica completa como outcome: estudos de custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-benefício. Nestes, os outcomes utilizados teriam de ser o custo/QALY, o custo/DALY, custo/LYS, o *break-even point*, o rácio de custo-benefício, e o rácio de custo-efetividade incremental (RCEI). Assim, foram excluídas as avaliações

económicas parciais como: análises de custos, análises de minimização de custos ou estudos de impacto orçamental.

Como critério de inclusão foram abrangidas avaliações económicas completas: estudos de custo-efetividade, custo-utilidade ou custo-benefício. Como critério de exclusão, não foram selecionados: revisão sistemáticas, resumos de conferências, notícias, livros, cartas editoriais, assim como textos que não se encontrassem em português, espanhol ou inglês.

Fontes de informação

Esta revisão foi realizada através de uma pesquisa sistemática das bases de dados bibliográficas: B-ON, PUBMED, EBSCO, *Cochrane*, *British National Health Services Economic Evaluation Database* (NHS EED), *Science Direct*, *Scopus e Web of Science*. A pesquisa foi realizada entre 15 e 30 de novembro de 2021. A estratégia de pesquisa foi desenvolvida tendo por base as palavras MeSH e as palavras mais utilizadas em artigos revistos na pesquisa inicial. Posteriormente, foi adaptada a cada uma das bases de dados.

Processo de seleção

As referências obtidas nas bases de dados bibliográficas foram geridas através do software “*Rayyan - a web and mobile app for systematic reviews*”, procedeu-se à remoção de duplicados e a uma primeira triagem de referências com recurso ao título e resumo. Posteriormente, foi analisado o texto integral das referências elegíveis.

Processo de extração de dados

O processo de extração de dados decorreu através de um formulário desenvolvido para o efeito. Os dados foram extraídos por um revisor (BTM), tendo potenciais conflitos sido resolvidos com os restantes revisores (BA e JP). Os dados extraídos de cada artigo são: autor; ano de publicação; país; tipo de avaliação económica; vacina utilizada; moeda; ano de análise; perspectiva; horizonte temporal; atualização; desenho do estudo e técnica de modelação; estratégias; população e subpopulações; dados de efetividade e outras consequências; e

categorias de custos. Os dados específicos retirados são: custos e consequências; resultado (rácio de custo-efetividade incremental ou outro); análise da incerteza ou cenários; e conclusão.

Análise da qualidade metodológica

A análise da qualidade metodológica dos estudos desta revisão foi realizada através da Checklist de CHEERS (*Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards*)^{35,36}. Cada item foi classificado relativamente ao tópico a avaliar se estava presente (“sim” com S), ausente (“não” com N) ou falta de clareza (“não é claro” com P), representando cada um dos 24 itens.

Resultados

Seleção dos estudos

Inicialmente foram identificados nas bases de dados um total de 22 927 artigos. Após remoção de duplicados, referências que não correspondiam aos critérios de elegibilidade ou não possuíam o texto integral, um total de 71 artigos foram analisados integralmente, como apresentado na Fig. 2. Artigos que mencionavam a administração desta vacina, mas não particularizavam nos resultados esta vacina ou cujo foco não era a utilização da mesma foram excluídos. Em resultado, foram incluídos 13 artigos nesta revisão.

Características gerais dos estudos

Os artigos incluídos apresentam avaliações económicas realizadas em diferentes países. Estes constituíam diferentes tipos de metodologias de avaliações económicas: 3 artigos de custo-benefício³⁷⁻³⁹, 9 artigos de custo-efetividade⁴⁰⁻⁴⁸, e 1 artigo ambas⁴⁹. Dos artigos selecionados, 11 têm características de análises de custo-utilidade.^{37,40-49} A Tabela 1 e 2 resumem as características gerais dos estudos incluídos.

Resultados dos estudos individuais

As estratégias com a MenACWY não foram custo-efetiva em 7 dos artigos^{37-41,45,46}, tendo sido apenas em 6 artigos^{42-44,47-49}. Dos 5 artigos que comparam estratégias com MenC e a MenACWY^{37,40-43}, 2 apresentaram a estratégia com a MenACWY como a mais custo-efetiva^{42,43}. A estratégia foi também custo-efetiva quando comparada com a MenA.⁴⁴ A tabela 3 apresenta os resultados dos estudos individuais.

Delea et al de 2017⁴², Watle et al. de 2021⁴⁸ consideraram a estratégia MenACWY custo-efetiva, uma vez que o RCEI era menor que o limiar de custo-efetividade (LCE) estabelecido. Nos artigos de Hepkema et al. de 2013⁴³ e Kuznik et al de 2007⁴⁴, a estratégia com MenACWY era mais efetiva do que a vacina monovalente com a qual compararam. O artigo de Si et al de 2019⁴⁷ considerou a estratégia custo-efetiva apesar de passar ligeiramente o LCE. No artigo de Skull et al de 2000⁴⁹ consideraram custo-efetivo em comparação com as outras estratégias propostas e considerando condições especiais de incidência.

Nos artigos de De Wals et al. de 2004⁴, De Wals et al. de 2017⁴¹ e Jackson et al. de 1995³⁸, que não consideraram as estratégias com a MenACWY custo-efetiva, a incidência não justificava o custo. De Wals et al. de 2007⁴⁰, Ortega-Sanchez et al. de 2008⁴⁵, Scott et al de 2002³⁹ e Shepard et al. de 2005⁴⁶ consideraram que o custo era demasiado elevado face ao resultado esperado.

Análise da qualidade metodológica

Os artigos incluídos revelaram elevada qualidade metodológica correspondendo à maioria dos itens requeridos na CHEERS Checklist, apresentada na tabela 4.

Os estudos com melhor qualidade metodológica foram o de Si et al. de 2019 e o de Watle et al, de 2021. Contrariamente, apresentaram menor qualidade metodológica o De Wals et al de 2004 e o Jackson et al de 1995.

Discussão

A DM tem um elevado impacto na vida dos doentes, mas também representa custos avultados. A utilização de vacinas é uma estratégia adotada para contrariar a elevada incidência do número de casos pelo serogrupo W e Y, tendo vários países europeus introduzido a MenACWY no PNV.^{14,18} A eficácia da sua implementação é visível na diminuição da incidência e no rácio de óbitos.^{20,50}

Em Portugal, a taxa de incidência está atualmente acima da média europeia.²⁰ A maioria dos casos reportados, devem-se ao serogrupo B, tal como na Europa.^{2,7} Em 2020, o serogrupo C é o segundo mais prevalente, seguido do W e do Y.^{7,20} Os óbitos são maioritariamente pelos serogrupos B e C até 2011 e pelos serogrupos B e Y de 2011 a 2016.⁷

Dado o panorama descrito, é de especial importância analisar as avaliações económicas de estratégias de integração universal da MenACWY realizadas noutros países. A avaliação económica é crucial para decidir integrar a vacina em programas de vacinação, analisando a viabilidade económica e o impacto das estratégias na população. Optou-se, assim, por uma revisão sistemática com o objetivo de analisar os estudos de avaliação económica com a MenACWY.

Dos artigos incluídos após pesquisa nas bases de dados, a MenACWY não foi a estratégia mais custo-efetiva em 7 dos artigos^{37-42,45,46}, contudo, em 6 artigos^{42-44,47-49} foi a mais custo-efetiva para a população estudada. Nos artigos que compararam com a administração de MenC^{37,40-43}, 2 revelaram a MenACWY como a mais custo-efetiva^{42,43}. No artigo que comparava com a MenA, a MenACWY era a mais custo-efetiva.⁴⁴

Encontram-se associações em zonas geográficas entre os artigos que consideraram a utilização de MenACWY custo-efetiva nomeadamente: Europa^{43,48}, Austrália⁴⁹, e Cinturão de Meningite Africano⁴⁴. Porém, os artigos dos Estados Unidos da América (EUA)^{38,39,45,46} não consideraram a utilização da MenACWY como a estratégia mais custo-efetiva. Do Canadá apenas 1 artigo⁴² considerou a MenACWY como custo-efetiva.

O preço da vacina influenciou a conclusão de cada país, o que foi corroborado pelas análises de sensibilidade. O preço variou nos estudos: canadenses^{37,40-42} entre CA\$31,42⁴² e CA\$70⁴⁰; europeus^{43,48} entre €40,82 e €42,72; americanos^{38,39,45,46} entre US\$15³⁸ e US\$83⁴⁵ australianos^{47,49} entre AU\$ 30 e AU\$50; e o Cinturão da Meningite Africano⁴⁴ com US\$14. Nos estudos canadenses com a MenC o preço variou entre CA\$13.12 e CA\$50. Apenas um artigo apresentou o diferencial entre a MenACWY e MenC (CA\$12)⁴¹. No artigo com a MenA o custo era de US\$0,90⁴⁴.

Os 3 artigos que abordaram a perspectiva do sistema de saúde consideraram a estratégia com a MenACWY como custo-efetiva^{44,47,48}. Dos 9 artigos^{37-40,42,43,45,46,49} que consideraram a perspectiva da sociedade, apenas 3 consideraram a estratégia como custo-efetiva^{42,43,49}. Um artigo que abordou ambas não concluiu que fosse custo-efetiva⁴¹.

A idade de administração da MenACWY variou em diferentes estratégias: aos 14 meses⁴³; aos 15 anos pelo PNV⁴⁸; dos 15 aos 19 anos⁴⁷; os adolescentes no secundário e no primeiro ano da faculdade⁴⁹. Um artigo optou pela administração da MenC em crianças e um booster com MenACWY⁴².

Nos artigos que definiram um LCE^{41-44,47,48} apenas em 2 o RCEI foi menor.^{41,42} No entanto, vários artigos consideraram que a incidência da DM no país teria de ser maior para que a estratégia fosse considerada custo-efetiva.^{37-41,43,44,46,49} Em 2 artigos foi considerado o LCE de acordo com a OMS, menor do que o valor do Produto Interno Bruto per capita, podendo ascender a 3 vezes esse valor. Em Portugal, o Produto Interno Bruto per capita teve um valor de US\$22194,6 em 2020.⁵¹

Os artigos incluídos apresentaram os resultados confirmados por análises de sensibilidade que permaneceram estáveis e uma elevada qualidade metodológica analisada pela Checklist CHEERS.

Atualmente, a MenACWY está integrada no PNV português para grupos de risco.³¹ O número de doses administradas em Portugal tem vindo a aumentar, provavelmente por aquisição privada após aconselhamento médico. Em 2018, este número era reduzido, porém devido ao aumento da incidência do serogrupo W, em 2019 aumentou. Este aumento foi síncrono com notícias publicadas que notificavam esta situação.^{20,22} Em 2020, a tendência manteve-se, aumentando o número de administrações, possivelmente por procura dos pais, o que diminuiu a incidência pelo serogrupo W.²³ A prescrição desta vacina fora do PNV, constitui uma iniquidade, já que o preço elevado não permite o acesso à população mais carenciada.^{7,20} Além disso, existe uma lacuna no conhecimento atual do impacto desta doença, uma vez que em Portugal, não há registo da incidência nem do tipo de sequelas.⁷

A pandemia por COVID-19 provocou a necessidade de medidas profiláticas que contribuíram para diminuir a incidência de DM.¹⁹ Estas medidas, tiveram maior impacto em adolescentes e adultos, identificando a necessidade de medidas preventivas nesta faixa etária.

O serogrupo W e Y, em 2020, apresentava uma incidência de 10,7% e de 11,2%. Estes valores de incidência são próximos ao do serogrupo C aquando da introdução da MenC, em 2006, 14,3%, obtendo igual em 2020, após um período de remissão. A oscilação do serogrupo C necessita de estudos que investiguem esta mudança.^{7,20}

O rácio de óbitos, pelo serogrupo C na Europa era de 25,5%, em 2006. Em Portugal em 2005 o rácio de óbitos pelo serogrupo C era de 33,3%. Um rácio de óbitos tão elevado pode ser a justificação para a introdução da MenC. No entanto, em 2020 na Europa, o rácio de óbitos do serogrupo W com 28,2% era superior ao do serogrupo C em 2006.^{7,20} Na Europa, no ano de 2020, o serogrupo C tinha um rácio de óbitos de 12,9% e o serogrupo Y de 10,6%. Assim, na Europa, o conjunto dos três serogrupos preveníveis pela MenACWY em 2020 correspondem a 51,7%. Em Portugal, em 2020, o rácio de óbitos do serogrupo B era 66,7% e o Y de 33,3%,

valor igual ao do serogrupo C em 2005, o que poderia justificar a introdução de forma universal da MenACWY.²⁰”

Nos artigos analisados o preço da vacina foi fulcral para que a estratégia com MenACWY fosse custo-efetiva. Atualmente, o preço de venda ao público é 48,21€, no entanto, este iria sofrer um desconto se for introduzida universalmente no PNV.²⁸ No artigo de Watle et al, consideraram que proporcionaria um desconto de 50%.⁴⁸ Em Portugal a MenACWY ficaria em 24,11€, o que seria vantajoso para que esta estratégia fosse custo-efetiva.

A incidência foi, também, importante para que a estratégia com a MenACWY fosse custo-efetiva. No entanto, esta pode facilmente alterar por circunstâncias externas, particularmente por surtos. Atualmente, pelos meios de transporte disponíveis, as fronteiras físicas são virtuais. Um indivíduo doente com esta bactéria pode viajar, podendo transmitir a doença causando surtos e epidemias. Uma situação exemplo, é a situação de guerra na Ucrânia, que provocou uma mobilização de refugiados para os países europeus, podendo impactar a transmissão de doenças nos países de destino, nomeadamente pelas condições a que estes indivíduos estão sujeitos, especialmente agregados populacionais. Na Ucrânia, o número de casos de DM apresenta uma tendência decrescente desde 2019⁵², porém, a existência de vacinação meningocócica é desconhecida.^{53,54} O Centro Europeu de Prevenção e Controlo das Doenças, recomenda que estes refugiados sigam os esquemas vacinais do país de destino.⁵² Neste sentido, Portugal emitiu uma Norma sobre a vacinação de cidadãos estrangeiros no contexto de proteção temporária com várias recomendações, mas não menciona a vacinação meningocócica como prioritária.⁵⁵

No mesmo sentido, é importante aferir o impacto dos fluxos migratórios para Portugal. A entrada de imigrantes, pode ter um impacto importante na incidência da doença em Portugal, assim como nos serogrupos. Em 2020, os imigrantes eram maioritariamente do Brasil, Cabo Verde, Índia, Guiné-Bissau, Angola, Reino Unido, Itália, França, Nepal, Espanha e

Paquistão.⁵⁶ Destes países apenas 5 disponibilizaram informação sobre vacinação meningocócica nomeadamente: a MenACWY no Brasil, Reino Unido, Itália e Espanha; e a MenC na França.⁵⁴

Os pontos fortes desta revisão são o rigor da metodologia usada, a pesquisa realizada em várias bases de dados e a análise de dados. A relevância e interesse do tema justifica a pertinência desta revisão. A pesquisa bibliográfica sobre a doença e sua epidemiologia permite, assim, uma análise epidemiológica associada à análise económica. Na pesquisa não foram encontradas revisões sistemáticas que abordassem este tema, assim, esta é, pelo nosso conhecimento, a primeira, permitindo uma nova abordagem.

Uma das limitações é a quantidade limitada de artigos disponíveis, que não foi ultrapassável apesar da escolha de várias bases de dados. A apresentação dos resultados nas moedas descritas originalmente, não convertendo para uma moeda comum, pode dificultar a comparação. O facto de os dados portugueses apesar de publicados em 2020 serem datados no máximo de 2016, o que, considerando os valores europeus, pode apresentar uma subestimação no panorama atual, é também uma limitação. Apesar de existirem dados mais recentes, seria necessária uma interpretação com informações mais detalhadas de forma a explicar o contexto dos mesmos.

Conclusão

A doença meningocócica apresenta ainda uma elevada carga de doença e, conseqüentemente, uma grande porção dos custos de cada país. Em vários países, a introdução da MenACWY, proporcionou uma diminuição da incidência e do rácio de óbitos. Em Portugal, o serogrupo B é o mais elevado, mas os serogrupos C, Y e W são potencialmente ameaçadores, constituindo 51,7% dos casos reportados na Europa.

A revisão sistemática realizada concluiu que, em sete dos artigos incluídos, a utilização da estratégia que incluía a MenACWY não seria custo-efetiva. Nos países europeus, que

apresentaram a perspectiva do sistema de saúde esta demonstrou-se como custo-efetiva. De salientar, que nas estratégias em que esta vacina foi considerada custo-efetiva os LCE eram muito elevados e em alguns países foi considerada custo-efetiva apesar de o ultrapassar. Vários artigos referiam o preço da vacina como impactante para considerar a estratégia custo-efetiva. Em Portugal, a introdução no PNV como uma estratégia universal permitiria um desconto no preço, o que seria importante para considerar custo-efetiva.

A relação custo-efetividade da MenACWY é ainda dúbia, sendo necessário considerar a incidência do país e preço da vacina aquando da decisão de introduzir esta vacina no PNV. De forma a conhecer melhor a especificidade da realidade portuguesa, sugere-se a realização de novos estudos nomeadamente uma avaliação económica, considerando a implementação desta vacina de forma universal no PNV e o impacto que a mesma poderia alcançar.

Contributo dos autores

BTM: Desenho do protocolo da revisão sistemática, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito.

BA: orientação, revisão e aprovação da versão final.

JP: orientação, revisão e aprovação da versão final.

Conflito de interesses

Os autores não registam conflito de interesses.

Declaração de Financiamento

Este trabalho não recebeu suporte financeiro.

Referências

1. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine*. 2012;30(SUPPL. 2):B3-B9. doi:10.1016/j.vaccine.2011.12.062
2. Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica (SIP) e Sociedade Portuguesa de Pediatria. Recomendações sobre Vacinas Extra Programa Nacional de Vacinação. 2020:1-54. https://www.spp.pt/UserFiles/file/Seccao_Infecciologia/recomendacoes_vacinas_sip_final_28set_2.pdf.
3. Amaral JMV. *Tratado de Clínica Pediátrica*. Vol 3. 2ª Edição. Lisboa, Portugal: Abbott Laboratórios; 2008.
4. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper – March, Note de synthèse de l'OMS sur les vaccins antipoliomyélitiques –. *Weekly ePIdemIological record*. 2011;(47):521-539. <http://www.who.int/wer>.
5. Knapper F. The changing face of meningococcal infection. *Clinical Infection in Practice*. 2021;12(100083):100083. doi:10.1016/j.clinpr.2021.100083
6. SARA. Divisão das Doenças Transmissíveis. Meningites - Normas de procedimento DGS. Direção Geral da Saúde, ed. *Direção Geral de saúde*. 1999;(2):1-25.
7. Simões, Maria João; Martins JV. *Doença Meningocócica Invasiva Em Por Tugal: Vigilância Epidemiológica Integrada, 2007-2016*. (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, ed.). Lisboa, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo; 2020.
8. Ministério da Saúde. *Portaria n.º 22/2016, de 10 de Fevereiro*. Vol 1.ª série.; 2016:436-441. <https://data.dre.pt/eli/port/22/2016/02/10/p/dre/pt/html>.

9. Direção-Geral da Saúde. Despacho n.º 5855/2014 de 5 de Maio. *Diário da República*. 2014;2.ª série(N.º 85):11660.
10. Direção-Geral da Saúde. *Despacho n.º 15385-A/2016 de 21 de Dezembro*. Vol 2.ª série.; :37142-37142. <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/15385-a-2016-105574339>.
11. Direção-Geral da Saúde. *Circular Normativa N.º13/DEP de 05/09/2002 - Vigilância Epidemiológica Integrada Da Doença Meningocócica*. Lisboa; 2002. <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/circular-normativa-n-13dep-de-05092002-pdf.aspx>.
12. Prata F, Cabral M, Ventura L, Ferreira PR, Brito MJ. Meningite Aguda Bacteriana - Recomendações da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade de Cuidados Intensivos Pediátricos da SPP. 2012:1-18. https://www.spp.pt/UserFiles/file/Protocolos_SPP/Meningites_Agudas_Bacterianas_Protocolo.pdf.
13. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2016;22:S37-S62. doi:10.1016/j.cmi.2016.01.007
14. Presa J, Findlow J, Vojcic J, Williams S, Serra L. Epidemiologic Trends, Global Shifts in Meningococcal Vaccination Guidelines, and Data Supporting the Use of MenACWY-TT Vaccine: A Review. *Infectious Diseases and Therapy*. 2019;8(3):307-333. doi:10.1007/s40121-019-0254-1
15. Borrow Balmer, P. R. The immunological basis for immunization series: module 15: meningococcal disease. In: Department of Immunization Vaccines and Biologicals, ed. *World*

- Health Organization*. Geneva 27, Switzerland: World Health Organization; 2010:1-81. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44376/9789241599849_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
16. Filippakis D, Gkentzi D, Dimitriou G, Karatza A. Neonatal meningococcal disease: an update. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2020;0(0):1-6. doi:10.1080/14767058.2020.1849092
17. World Health Organization. *Defeating Meningitis by 2030: A Global Road Map (26th October 2020 Draft)*.; 2020. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/meningitis/defeatingmeningitisroadmap.pdf?sfvrsn=74ae28ce_13&download=true.
18. Parikh SR, Campbell H, Bettinger JA, et al. The everchanging epidemiology of meningococcal disease worldwide and the potential for prevention through vaccination. *Journal of Infection*. 2020;81(4):483-498. doi:10.1016/j.jinf.2020.05.079
19. Alderson MR, Arkwright PD, Bai X, et al. Surveillance and control of meningococcal disease in the COVID-19 era: A Global Meningococcal Initiative review. *Journal of Infection*. 2021;84(3):289-296. doi:10.1016/j.jinf.2021.11.016
20. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infectious Diseases. <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>. Publicado em 2022. Acedido em 24 de Abril de 2022.
21. Simões MJ. *Epidemiologia Da Doença Meningocócica Invasiva Em Portugal, 2003-2019*. (Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, ed.). Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, IP; 2020. <http://hdl.handle.net/10400.18/7698>.

22. Chaica I, Lusa. Aumento dos casos de meningite W faz esgotar vacinas. DGS aconselha-as apenas a viajantes. *Público*. <https://www.publico.pt/2019/10/30/sociedade/noticia/vacina-meningite-w-esgotada-1891865>. Publicado em 2019. Acedido em 11 de Novembro de 2021.
23. Sociedade de Infeciologia Pediátrica. Evolução do número de doses de vacinas extra PNV administrada de 2018 a 2020. <https://www.sip-spp.pt/publicacoes/noticias/vacinas-extra-pnv/>. Publicado em 2020. Acedido em 11 de Novembro de 2021.
24. McCarthy PC, Sharyan A, Sheikhi Moghaddam L. Meningococcal Vaccines: Current Status and Emerging Strategies. *Vaccines (Basel)*. 2018;6(1):12. doi:10.3390/vaccines6010012
25. European Medicines Agency. *MenQuadfi (Vacina Conjugada Contra o Meningococo Dos Serogrupos A, C, W135 e Y)*. Vol EMA/537720.; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menquadfi>.
26. European Medicines Agency. *Menveo Vacina Conjugada Contra o Meningococo Dos Serogrupos A, C, W135 e Y*. Vol EMA/595072.; 2015. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menveo>.
27. European Medicines Agency. *Nimenrix (Vacina Conjugada Contra o Meningococo Dos Serogrupos A, C, W-135 e Y)*. Amsterdam, Netherlands; 2019. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/nimenrix>.
28. Infarmed. Vacinas contra o meningococo. Prontuário Terapeutico. <https://app10.infarmed.pt/prontuario/frameprimeiracapitulos.html>. Publicado em 2016. Acedido em 24 de Abril de 2022.
29. Centers for Disease Control and Prevention. *Meningococcal ACWY Vaccine*.; 2019. https://www.immunize.org/vis/vis_meningococcal_acwy.asp.

30. Sociedade de Infeciologia Pediátrica da SPP, Sociedade Portuguesa de Pediatria. Vacinas Extra Programa Nacional de Vacinação: Ajuda na Tomada de Decisões. *Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria*. 2018. <http://criancaefamilia.spp.pt/media/127910/Vacinas-extra-PNV-RecomendaCOes-SIP-SPP-2018.pdf>.
31. Direção-Geral da Saúde. Norma 018/2020 de 27/09/2020 - Programa Nacional de Vacinação 2020. *Norma nº 018/2020 de 27/09/2020*. 018/2020:1-106. <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx>.
32. Varandas L, Viveiros DN, Calé E, Valle J do, Aleixo MJ. Recomendações Vacinas. *Sociedade Portuguesa de Medicina do Viajante -SPMV*. 2018;(1):1-16. http://spmvsimposium.pt/media/13961/Recomendacoes_Vacinas_SPMV_Ed01-2018.pdf.
33. Noronha F. *Utilidades, QALYS e Medição Da Qualidade de Vida*. Vol N°1/2002. Associação Portuguesa de Economia da Saúde; 2002. https://apes.pt/wp-content/uploads/2015/05/dt_012002.pdf.
34. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi:10.1136/bmj.n71
35. Silva EN da, Silva MT, Augustovski F, et al. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2017;26(4):895-898. doi:10.5123/S1679-49742017000400020
36. Husereau D, Drummond M, Petrou S, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR

Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force.
Value in Health. 2013;16(2):231-250. doi:10.1016/j.jval.2013.02.002

37. De Wals P. Should University Students Be Vaccinated against Meningococcal Disease in Canada? *Canadian Journal of Infectious Diseases*. 2004;15(1):25-28. doi:10.1155/2004/740537
38. Jackson LA, Schuchat A, Gorsky RD, Wenger JD. Should college students be vaccinated against meningococcal disease? A cost-benefit analysis. *American Journal of Public Health*. 1995;85(6):843-845. doi:10.2105/AJPH.85.6.843
39. Scott RD, Meltzer MI, Erickson LJ, de Wals P, Rosenstein NE. Vaccinating first-year college students living in dormitories for Meningococcal disease. *American Journal of Preventive Medicine*. 2002;23(2):98-105. doi:10.1016/S0749-3797(02)00462-2
40. 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;25(29):5433-5440. doi:10.1016/j.vaccine.2007.04.071
41. De Wals P, Zhou Z. Cost-effectiveness Comparison of Monovalent C Versus Quadrivalent ACWY Meningococcal Conjugate Vaccination in Canada. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2017;36(7): e203-e207. doi:10.1097/INF.0000000000001512
42. Delea TE, Weycker D, Atwood M, et al. Cost-effectiveness of alternate strategies for childhood immunization against meningococcal disease with monovalent and quadrivalent conjugate vaccines in Canada. Trotter CL, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(5):e0175721. doi:10.1371/journal.pone.0175721

43. Hepkema H, Pouwels KB, van der Ende A, Westra TA, Postma MJ. Meningococcal Serogroup A, C, W135 and Y Conjugated Vaccine: A Cost-Effectiveness Analysis in the Netherlands. Borrow R, ed. *PLoS ONE*. 2013;8(5):e65036. doi:10.1371/journal.pone.0065036
44. Kuznik A, Iliyasu G, Lamorde M, et al. Cost-effectiveness of expanding childhood routine immunization against *Neisseria meningitidis* serogroups C, W and Y with a quadrivalent conjugate vaccine in the African meningitis belt. Berbers GAM, ed. *PLOS ONE*. 2017;12(11):e0188595. doi:10.1371/journal.pone.0188595
45. Ortega Sanchez IR, Meltzer MI, Shepard C, et al. Economics of an Adolescent Meningococcal Conjugate Vaccination Catch-up Campaign in the United States. *Clinical Infectious Diseases*. 2008;46(1):1-13. doi:10.1086/524041
46. Shepard CW, Ortega-Sanchez IR, Scott RD, Rosenstein NE. Cost-Effectiveness of Conjugate Meningococcal Vaccination Strategies in the United States. *Pediatrics*. 2005;115(5):1220-1232. doi:10.1542/peds.2004-2514
47. Si S, Zomer E, Fletcher S, Lee J, Liew D. Cost-effectiveness of meningococcal polysaccharide serogroups A, C, W-135 and Y conjugate vaccine in Australian adolescents. *Vaccine*. 2019;37(35):5009-5015. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.008
48. Watle SV, Næss LM, Tunheim G, Caugant DA, Wisløff T. Cost-effectiveness of meningococcal vaccination of Norwegian teenagers with a quadrivalent ACWY conjugate vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2021;17(8):2777-2787. doi:10.1080/21645515.2021.1880209

49. Skull S, Butler J. Meningococcal vaccination for adolescents? An economic evaluation in Victoria. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2001;37(s5):28-33. doi:10.1046/j.1440-1754.2001.00652.x
50. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine schedules in all countries in the EU/EEA. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>. Publicado em 2022. Acedido em 24 de Abril de 2022.
51. The World Bank. GDP per capita (current US\$) - Portugal. <https://databank.worldbank.org/reports.aspx?source=2&series=NY.GDP.PCAP.CD&country=PRT>. Publicado em 2022. Acedido em 5 de Maio de 2022.
52. European Centre for Disease Prevention and Control. Operational public health considerations for the prevention and control of infectious diseases in the context of Russia's aggression towards Key messages 1. Infectious disease vulnerabilities of specific relevance. 2022;(March). <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/operational-public-health-considerations-prevention-and-control-infectious>.
53. World Health Organization. *Routine Immunization Profile Ukraine*.; 2019. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0010/420967/WHO-Regional-profile.pdf?ua=1.
54. World Health Organization. Vaccination schedule for Meningococcal disease. https://immunizationdata.who.int/pages/schedule-by-disease/meningococcal.html?ISO_3_CODE=&TARGETPOP_GENERAL=. Publicado em 2022. Acedido em 24 de Abril de 2022.

55. Direção-Geral da Saúde. Norma nº 003/2022 de 19/03/202: Vacinação de cidadãos estrangeiros no contexto de proteção temporária. 2022:1-11. <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0032022-de-19032022-pdf.aspx>.

56. Oliveira CR. *Indicadores de Integração de Imigrantes: Relatório Estatístico Anual*. 1ª ed, Lisboa, Portugal; 2021. <https://www.om.acm.gov.pt/documents/58428/383402/Relatório+Estatístico+Anual+2021.pdf/e4dd5643-f282-4cc8-8be1-92aa499bb92f>.

Legenda das Figuras

Figura 1 – Percentagem dos serogrupos no número de casos reportados em Portugal adaptado de Centro Europeu de Doença e Prevenção²⁰

Figura 2 – Diagrama PRISMA 2020 para revisões sistemáticas com a pesquisa realizada nas bases de dados³⁴

Tabelas

Tabela 1. – Características gerais dos artigos incluídos (autor e ano de publicação, país, tipo de avaliação econômica, vacina utilizada, moeda, ano de análise, perspectiva, horizonte temporal e atualização) (SRL - sem referência a Laboratório; CA\$ - Dólar canadiano; € - Euro; US\$ - Dólar americano; AU\$ - Dólar australiano; *(CA\$ convertidos para US\$ por uma taxa de conversão de 1.02 de 2012. AU\$ para US\$ de 1:0.7406 e de US\$ para € de 1:0.6326) **(com um cambio para a coroa norueguesa a de 9,60 NOK/1€).

Autor e Ano de publicação	País	Tipo de avaliação econômica	Vacina utilizada	Moeda	Ano de análise	Perspetiva	Horizonte temporal	Atualização
De Wals et al., 2004 ³⁷	Canadá	ACB e ACU	MenACWY-Ps, SRL; MenC - conjugada, SRL	CA\$	NA	Sociedade	10 anos	3%
De Wals et al., 2007 ⁴⁰	Canadá	ACE e ACU	MenACWY-DT, Menactra® da Sanofi Pasteur; MenC - conjugada, SRL	CA\$	2004	Sociedade	Ciclo de vida com ciclos de 1 ano	3%
De Wals et al., 2017 ⁴¹	Canadá	ACE e ACU	MenACWY - conjugada; MenC - conjugada, SRL	CA\$	2015	Sistema de saúde e da sociedade	Ciclo de vida	0%, 3% e 6%
Delea et al., 2017 ⁴²	Canadá	ACE e ACU	MenACWY-DT, Menactra® pela Sanofi Pasteur; MenC - conjugada, SRL	CA\$	2014	Sociedade	100 anos com ciclos mensais até aos 2 anos e depois disso anuais	5% anualmente
Hepkema et al., 2013 ⁴³	Países Baixos	ACE e ACU	MenACWY-TT, Nimenrix® pela GlaxoSmithKline; MenC - conjugada, SRL	€	2011	Sociedade	99 anos ciclos de 1 mês para crianças com < 2 anos e ciclos anuais para crianças com > 2 anos	4% nos custos futuros e 1.5% nos efeitos de saúde
Jackson et al., 1995 ³⁸	EUA	ACB	MenACWY pelos Connaught Laboratórios, Swiftwater	US\$	1992	Sociedade	4 anos	4%
Kuznik et al., 2017 ⁴⁴	“Cinturão africano de meningite”	ACE e ACU	MenACWY - conjugada, SRL MenA - conjugada, MenAfriVac®	US\$	2014	Sistema de saúde	40 anos com ciclos de 1 ano e correção standard de meio ano	3%
Ortega-Sanchez et al., 2008 ⁴⁵	EUA	ACE e ACU	MenACWY - conjugada, SRL	US\$	2005	Sociedade	Ciclo de vida	3%
Scott et al., 2002 ³⁹	EUA	ACB	MenACWY-Ps Menomune® por Aventis Pasteur	US\$	1999	Sociedade	4 anos	0%, 3%, 5%
Shepard et al., 2005 ⁴⁶	EUA	ACE e ACU	MenACWY - conjugada, SRL	US\$	2003	Sociedade	22 anos	3%
Si et al., 2019 ⁴⁷	Austrália	ACE e ACU	MenACWY-TT, Nimenrix® do Laboratório Pfizer	AU\$ *	2018	Sistema de saúde	85 anos com ciclo de 1 ano	5%
Skull et al., 2000 ⁴⁹	Austrália	ACE e ACB	MenACWY-Ps, SRL	AU\$	1999	Sociedade	5 anos (1994-1999)	5%
Watle et al., 2021 ⁴⁸	Noruega	ACE e ACU	MenACWY, SRL	€ **	2018	Sistema de saúde	Ciclo de vida, simulado por um período de 5 anos em ciclos de 1	4% dos 0-40 anos, 3% dos 40-70 anos e

Autor e Ano de publicação	País	Tipo de avaliação econômica	Vacina utilizada	Moeda	Ano de análise	Perspetiva	Horizonte temporal	Atualização
							ano	25% depois

Tabela 2. – Características gerais dos artigos incluídos (autor e ano de publicação, desenho do estudo e técnica de modelação, estratégias, população e subpopulações, dados de efetividade e outras consequências, categorias de custos)

Autor e Ano de publicação	Desenho do estudo e Técnica de modelação	Estratégias	População e subpopulações	Dados de efetividade e outras consequências	Categorias de custos
De Wals et al., 2004 ³⁷	Modelo epidemiológico, económico e de simulação	50% vacinado na admissão à universidade	Cohort de 100,000 estudantes com indivíduos dos 18 aos 27 anos	Incidência de DM (cumulativa) Rácio de óbitos Vacina: Eficácia e diminuição no tempo; cobertura vacinal; Sequelas: rácio; produtividade e qualidade de vida Expectativa de vida aos 18 anos e ajustada à qualidade de vida	<u>Custos diretos:</u> com a DM; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa <u>Custos indiretos:</u> rendimentos ao longo da vida
De Wals et al., 2007 Canadá, ⁴⁰	Modelo Económico Markov	1. MenC aos 12 meses (estratégia referencia) 2. MenC aos 12 meses e aos 12 anos 3. MenC aos 12 meses e MenACWY aos 12 anos.	1 milhão de indivíduos divididos em grupos de 100 dos 0 aos 99 anos, classificados em: risco para DM e protegidos por vacinação.	Incidência de DM Rácio de óbitos Vacina: Eficácia e diminuição no tempo; Sequelas: rácio; produtividade residual; perda de utilidades Utilidades por idade sem sequelas a longo prazo: EuroQOL (EQ-5D)	<u>Custos diretos:</u> com a DM; com o tratamento; com as sequelas; consulta médica; hospitalização; quimioprofilaxia; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa; <u>Custos indiretos:</u> a curto prazo; salário médio anual para trabalhadores
De Wals et al., 2017, ⁴¹	Modelo Económico Modelo de Simulação Estática compartimental	1. Alterar de MenC para MenACWY em adolescentes. 2. Alterar de MenC para MenACWY em adolescentes e aos 12 meses.	Cohort de 100 000 pessoas (n = 8,263,600) com diferentes programas de vacinação.	Incidência de DM Rácio de óbitos Vacina: Eficácia Sequelas: rácio; utilidades Expectativa de vida à nascença	<u>Custos diretos:</u> com a DM; com as sequelas; educação especial; vacinas; custos do programa <u>Custos indiretos:</u> rendimentos ao longo da vida;
Delea et al., 2017, ⁴²	Modelo Económico Markov	1. MenC/C: MenC em crianças (12 meses) e adolescentes (13 anos) 2. MenC/ MenACWY: MenC em crianças e MenACWY em a adolescentes	Cohort hipotético de 33.3 milhões de canadianos e subsequentes cohort de 385 mil nascidos em cada ano	Incidência de DM Rácio de óbitos Vacina: Eficácia e diminuição no tempo; cobertura vacinal; Expectativa de vida aos 18 anos e ajustada à qualidade de vida	<u>Custos diretos:</u> com a DM; com o tratamento; com as sequelas; resposta da saúde pública; vacinas e sua administração; reações adversas; <u>Custos indiretos:</u> a curto prazo; salário médio anual para

Autor e Ano de publicação	Desenho do estudo e Técnica de modelação	Estratégias	População e subpopulações	Dados de efetividade e outras consequências	Categorias de custos
		3. MenACWY/ MenACWY: MenACWY com 2 doses em criança e 1 em adolescente		Sequelas: rácio; produtividade perdida; Utilidades por EuroQOL (EQ-5D)	trabalhadores
Hepkema et al., 2013, 43	Modelo Económico Modelo de análise de decisão de cohort	1. MenACWY aos 14 meses 2. MenACWY + MenACWY: aos 14 meses e aos 12 anos 3. Comparar a dose booster com a MenACWY aos 14 meses	Cohort 185 000 recém-nascidos e um cohort de 200 000 de adolescentes de 12 anos	Incidência de DM Rácio de óbitos DM: duração da hospitalização Vacina: eficácia; cobertura vacinal; efeitos adversos; reações anafiláticas Sequelas: rácio; diminuição na qualidade de vida (QALY) Qualidade de vida média da população geral	<u>Custos diretos:</u> com o diagnóstico; com o tratamento; com as sequelas; consulta médica; hospitalização (na enfermaria e UCI); follow-up (pediatria e saúde pública); cuidados institucionalizados; educação especial; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa; <u>Custos indiretos:</u> produtividade por hora
Jackson et al., 1995 38	Modelo Económico Refere apenas que é uma análise custo-benefício	Vacinar estudantes no início da faculdade	Jovens ao entrar na faculdade dos 18 aos 22 anos num rácio de 0.5 por 100 000 por ano	Incidência de DM Rácio de óbitos Rácio de casos prevenidos por vacinação Rácio de mortes prevenidas por vacinação	<u>Custos diretos:</u> com o tratamento; consulta médica; hospitalização; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa; <u>Custos indiretos:</u> morte prematura; rendimento ao longo da vida
Kuznik et al., 2017 44	Modelo Económico Markov	Vacinação com: 1. MenACWY 2. MenA	Crianças dos 1 aos 10 anos, divididos em incidência de DM: 50/100 000 habitantes/ano e 150/100 000 habitantes/ ano	Risco anual de DM por CWY Rácio de óbitos Rácio de acesso ao tratamento Vacina: eficácia e diminuição no tempo; Sequelas: rácio	Custos diretos: com o tratamento; vacinas
Ortega-Sanchez et al., 2008 45	Modelo económico Modelo probabilístico estocástico de Monte Carlo	Programa de vacinação <i>catch-up</i> de 1 ano e 9 anos seguidos de vacinação de rotina aos 11 anos	1 milhão de Crianças e adolescentes dos 11 aos 17 anos. Subdividido em 3 grupos: < de 11 anos; dos 11 aos 17 anos; e ≥ de 18 anos	Incidência de DM Rácio de óbitos Redução de taxa de doentes nos não vacinados Vacina: Eficácia e diminuição no tempo; efeitos adversos; reações anafiláticas Sequelas: rácio; QALY relacionado com saúde Score de utilidade de saúde	<u>Custos diretos:</u> com a DM; com as sequelas; resposta da saúde pública; cuidados institucionalizados; educação especial; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa; <u>Custos indiretos:</u> valor do tempo de trabalho perdido; valor de incapacidade permanente; morte prematura
Scott et al.,	Modelo Económico	Vacinação de rotina em	Cohort de 591,587 de	Incidência de DM	<u>Custos diretos:</u> com o tratamento;

Autor e Ano de publicação	Desenho do estudo e Técnica de modelação	Estratégias	População e subpopulações	Dados de efetividade e outras consequências	Categorias de custos
2002, 39	Modelo de custo-benefício com modelo de valor líquido atualizado	estudantes de 1º ano da faculdade que habitam dormitórios	estudantes do 1º ano que vão para dormitórios por ≥ 1 ano	Rácio de óbitos e de doença prevenidos DM: duração da hospitalização Vacina: eficácia; Sequelas: rácio; morte prematura	com as sequelas; hospitalização; vacinas e sua administração; reações adversas <u>Custos indiretos</u> : valor de vida perdida; produtividade perdida; rendimento ao longo da vida
Shepard et al., 2005 46	Modelo económico Simulação cohort	Vacinação de rotina a: - < 12 meses: regime de 3 doses aos 2 meses, 4 meses, 6 meses - >12 meses: regime de 1 dose aos 12 meses - Adolescentes: regime de 1 dose aos 11 anos	População hipotética de 1 000 000 para cada cohort: 4238672 crianças americanas de 11 anos de idade em 2003 e 4026538 crianças nascidas em 2003	Vacina: eficácia; cobertura vacinal; efeitos adversos; Sequelas: rácio; Index de Utilidades na saúde: <i>Utilities Index Mark-3 questionnaire</i>	<u>Custos diretos</u> : com a DM; com as sequelas; resposta da saúde pública; cuidados institucionalizados, educação especial; vacinas e sua administração; reações adversas; <u>Custos indiretos</u> : tempo perdido pelos pais no trabalho
Si et al., 2019, 47	Modelo Económico Markov	Vacinação de adolescentes dos 15 aos 19 anos: - 15 aos 17 anos: programa na escola - 18 aos 19 anos: programa na visita ao MGF	Adolescentes dos 15 aos 19 anos População do modelo: entre 0 e 84 anos em 2016 e foi estratificada em grupos de 5 anos	Incidência de DM Rácio de óbitos DM: duração da hospitalização Vacina: eficácia; cobertura vacinal; imunidade de grupo Sequelas: risco a longo prazo; desutilidades; utilidades (AQoI-4D)	<u>Custos diretos</u> : com a DM; com as sequelas; hospitalização; vacinas e sua administração; reações adversas;
Skull et al., 2000 49	Modelo Económico NA	Vacinação no 1º ano do programa	Adolescentes dos 15 a 19 anos: 1. Estudantes no secundário (10º ao 12º ano) e no 1º ano da faculdade numa população regional com uma elevada incidência de doença 2. Todos os alunos no 12º ano numa população do tamanho de um estado com baixa incidência 3. Populações de 1 e 2	Incidência de DM Rácio de óbitos Vacina: eficácia; cobertura vacinal;	<u>Custos diretos</u> : com o tratamento; com as sequelas; hospitalização; quimioprofilaxia; follow-up (saúde pública); educação especial; vacinas e sua administração; reações adversas; custos do programa; <u>Custos indiretos</u> : perda de rendimentos; morte prematura
Wattle et al., 2021 48	Modelo económico Markov em R	1. Estratégia atual: aos 18 anos se grupo de risco fora do PNV como despesa direta pelo doente 2. Universal 15: aos 15 anos integrado no PNV sem gastos próprios	Adolescentes com 15 anos ou 18 anos	Incidência de DM Rácio de óbitos DM: hospitalização Vacina: eficácia; duração da eficácia; cobertura vacinal; efeitos adversos; reações anafiláticas Tempo despendido no rastreamento	<u>Custos diretos</u> : com o tratamento; com as sequelas; hospitalização; Salário dos médicos e enfermeiros por hora; vacinas

Autor e Ano de publicação	Desenho do estudo e Técnica de modelação	Estratégias	População e subpopulações	Dados de efetividade e outras consequências	Categorias de custos
		3. Universal 18: aos 18 anos integrado no PNV sem gastos próprios		de contactos Sequelas: probabilidade; QALY na População Geral (EQ-5D)	

Tabela 3. – Resultados dos artigos incluídos (autor e ano de publicação, custos e consequências, resultados, análise de incerteza ou cenários, conclusão)

Autor e Ano de publicação	Custos e consequências	Resultados (RCEI e outros)	Análise de incerteza ou cenários	Conclusão
De Wals et al., 2004 ³⁷	<p>Preço da vacina: - MenC: CA\$50 - MenACWY: CA\$35</p> <p>Consequências: Casos de DM evitados com o programa base: 2</p>	<p>RCEI: Valores para programa base: MenACWY: CA\$364,000/QALY ganho MenC: CA\$411,000/QALY ganho</p>	<p>Análise de sensibilidade e cenários. Em todos os cenários não se apresentaram custo-efetivo para intervenções de saúde pública.</p>	<p>Para a incidência atual de DM, a melhor escolha continua a ser a administração de MenC.</p>
De Wals et al., 2007 ⁴⁰	<p>Preço da vacina: - MenC: CA\$23; - MenACWY: CA\$70</p> <p>Consequências: <u>Nº de QALY perdidos:</u> - MenC aos 12 meses: 12,1; - MenC aos 12 meses e 12 anos: 5,0; - MenC aos 12 meses e MenACWY aos 12 anos: 2,2</p>	<p>RCEI: <u>MenC aos 12 meses e 12 anos:</u> Custo-líquido incremental com desconto: CA\$-819/QALY ganho <u>MenC aos 12 meses e MenACWY aos 12 anos:</u> Custo-líquido incremental com desconto: CA\$30,978/QALY ganho <u>Comparando MenACWY com o MenC como booster:</u> CA\$113 000/QALY.</p>	<p>Análise de sensibilidade multivariada. As variáveis com mais impacto; eficácia da MenC aos 12 anos, e atualização. A estratégia MenACWY seria mais custo-utilidade com aumento da incidência do serogrupo Y.</p>	<p>Um booster na adolescência com a MenC seria a opção mais custo-efetiva. A MenACWY seria mais efetiva em diminuir a carga da doença geral, mas implicaria um custo maior.</p>
De Wals et al., 2017 ⁴¹	<p>Preço da vacina: Diferencial de MenACWY para a MenC: CA\$12</p> <p>Consequências: <u>De MenC para a MenACWY em adolescentes:</u> - Diminuição da carga da doença: 16% se 0% de IG a 58% IG moderada <u>De MenC para a MenACWY em crianças pequenas e adolescentes:</u> - Diminuição da carga da doença em 62% se IG moderada a 100% se IG total</p>	<p>RCEI: <u>De MenC para a MenACWY em adolescentes:</u> - Baixa Incidência (0.08/100,000 pessoas-anos): entre CA\$167,000/QALY se 50% de IG para a sociedade e CA\$452,000/QALY se 0% de IG para o sistema de saúde - Elevada incidência (0.28/100,000 pessoas-anos): entre CA\$19,000/QALY se 50% de IG pra a sociedade e 104,000\$/QALY se 0% de IG para o sistema de saúde <u>De MenC para a MenACWY em crianças pequenas e adolescentes:</u> - Baixa Incidência: entre CA\$223,000/QALY se 100% de IG para a sociedade e CA\$338,000/QALY se 50% de IG para o sistema de saúde - Elevada incidência: entre CA\$36,000/QALY se 100% de IG para a sociedade e CA\$72,000/QALY se 50% de IG para o sistema de saúde LCE: menor ou igual a CA\$45,000/QALY</p>	<p>Análise de sensibilidade uni variada e análise de sensibilidade probabilística multivariada. As variáveis com mais impacto; a magnitude da IG, diferencial de preço da vacina, incidência da doença, atualização e o rácio de casos fatalidade.</p>	<p>Para a epidemiologia no Québec e na maioria das províncias do Canadá, a estratégia com MenACWY não é custo-efetiva, uma vez que o custo elevado do programa não compensaria para os benefícios.</p>
Delea et al., 2017 ⁴²	<p>Preço da vacina: - MenC: CA\$13.12 - MenACWY: CA\$31.42</p> <p>Consequências:</p>	<p>RCEI em milhões: <u>MenC/MenACWY vs. MenC/C:</u> - Custo incremental por QALY ganho: Dominante; <u>MenACWY/MenACWY vs. MenC/C</u></p>	<p>Análise de sensibilidade probabilística. As variáveis com mais impacto; rácio de casos de</p>	<p>A estratégia mais custo-efetiva é a utilização da MenC em criança seguida de um</p>

Autor e Ano de publicação	Custos e consequências	Resultados (RCEI e outros)	Análise de incerteza ou cenários	Conclusão
	QALYs perdidos MenC/C: 30,122 MenC/ MenACWY : 25,831 MenACWY / MenACWY : 19,803	- Custo incremental por QALY ganho: CA\$46,534 <u>MenACWY/MenACWY vs. MenC/MenACWY</u> - Custo incremental por QALY ganho: CA\$111,286 LCE: CA\$168 000/QALY ganho (<3 vezes o PIB <i>per capita</i>); muito custo efetivo: CA\$56 000/QALY ganho (< PIB <i>per capita</i>)	DM; limiar do intervalo de confiança; efeitos indiretos com a vacinação; e preço.	booster em adolescente com MenACWY.
Hepkema et al., 2013 ⁴³	Preço da vacina: - MenC: €55,11 - MenACWY: €42,72 Consequências: QALY: - MenACWY: 15,482,017 - MenACWY + MenACWY: 15,482,029	RCEI: <u>Incidência base e na incidência de 2011 respetivamente:</u> <u>Sem imunidade contra AWY:</u> - MenACWY vs. Men C: poupança de custo - Men ACWY + Men ACWY vs. Men C: 635,334€/QALY; 473,398€/QALY - Men ACWY + Men ACWY vs MenACWY: 988,490€/QALY; 621,307€/QALY <u>Com imunidade de grupo para AWY:</u> - Men ACWY + Men ACWY vs Men C: 247,279€/QALY; 204,170€/QALY - Men ACWY + Men ACWY vs MenACWY: 359,264€/QALY; 268,094€/QALY - MenACWY aos 14 meses e aos 12 anos: \$635,334/QALY LCE: Numa incidência de 100 000 pessoas por €50 000/QALY	Análise de sensibilidade univariada e bivariada. Análise de sensibilidade probabilística, análise de limiar e análise de cenários. As variáveis com mais impacto; eficácia da vacina; incidência dos serogrupos A, C, W135, Y; preço da vacina; rácio de óbitos; e atualização.	A vacinação por rotina com MenACWY aos 14 meses é poupadora de custo comparada com o esquema atual. A dose booster apenas será custo-efetiva quando não existir imunidade de grupo para o serogrupo C ou existir um aumento do serogrupo Y.
Jackson et al., 1995 ³⁸	Preço da vacina: MenACWY: US\$15	Rácio custo-benefício (Variando o número de estudantes doentes em milhões): - 2x:0.16 - 6x:0.46 -15x: 1.1 BEP: Os custos da prevenção da doença serão iguais aos custos do programa de vacinação quando o rácio de estudantes doentes atinja 13 vezes o valor base de 6.5/100 000.	Análise de sensibilidade e de cenários. Os resultados obtidos identificaram a necessidade de mais dados para suportar a informação, concluindo apenas que o preço do tratamento teria pouco efeito.	Para a incidência nesta população, o custo de vacinar 2 milhões de estudantes anualmente é muito elevado face à poupança obtida no tratamento e nos custos da morte prematura.
Kuznik et al., 2017 ⁴⁴	Preço da vacina: - MenA: US\$0,90 - MenACWY: US\$14	RCEI: - <u>Para incidência de 50/100 000/ano:</u> entre Gana com US\$555/DALY e República Centro Africana com US\$787/DALY - <u>Para 150/100 000/ano:</u> entre Gana com US\$105/DALY e República democrática do Congo com US\$250/DALY LCE: 1x o PIB de cada país <i>per capita</i>	Análise de sensibilidade probabilística, análise de limiar e análise de cenário. Resultados robustos com 95% de intervalo de confiança no RCEI	Apesar dos países se encontrem abaixo do limiar considerado epidémico, a vacinação de rotina com a MenACWY é custo-efetiva.
Ortega-Sanchez et al., 2008 ⁴⁵	Preço da vacina: - MenACWY: US\$83 Consequências:	RCEI: <u>Programa catch-up e vacinação de rotina de todos os indivíduos americanos:</u>	Análise de sensibilidade probabilística (Monte Carlo). As variáveis com mais	O programa de <i>catch-up</i> e vacinação de rotina com MenACWY

Autor e Ano de publicação	Custos e consequências	Resultados (RCEI e outros)	Análise de incerteza ou cenários	Conclusão
	<u>Catch-up e vacinação de rotina:</u> - QALYs perdidos: 58,188 - QALYs perdidos com desconto: 25,521 <u>Prevenção com catch-up e vacinação de rotina:</u> - QALYs perdidos: 69,383 - QALYs perdidos com desconto: 27,150	- Sistema de Saúde: US\$147,000/LYS - Sociedade: - US\$88,000/QALY <u>Programa catch-up e vacinação de rotina de áreas endêmicas:</u> - Sistema de Saúde: US\$58,000/ LYS - Sociedade: US\$33,000/QALY <u>Vacinação de rotina de pessoas com 11 anos</u> (com 10 anos de duração de eficácia protetiva): - Sociedade: US\$179,000 /QALY <u>Vacinação no primeiro ano da faculdade em estudantes que vivem em dormitórios:</u> - Sociedade: US\$297,000/ LYS	impacto; o custo da vacinação; imunidade de grupo; e a incidência.	não é custo-efetivo, pois têm elevados custos líquidos para a sociedade.
Scott et al., 2002³⁹	Preço da vacina: MenACWY: desde US\$36 no cenário melhor e US\$68 no cenário pior Consequências: - Valor de vida perdidos entre US\$2,940,582 no pior cenário e US\$4,800,000 no melhor cenário	BEP: Quando a cobertura vacinal foi 60%: com 90% de eficácia vacinal e a vacina a custar US\$23 com 0% de taxa de atualização até 80% de eficácia com a vacina custar US\$5,25 com taxa de atualização de US5%. BEP por estudante vacinado por cenário: Representando valores médios utilizados (85% de eficácia e 3% de taxa de atualização): Cenário melhor e mais alto: US\$ 21,63 Cenário intermédio: US\$ 8,53 Cenário pior e mais baixo: US\$8,25	Análise de sensibilidade e análise de limiar. A variável com mais impacto: o preço da vacina.	O programa de vacinação com a MenACWY não é poupador de custos devido ao baixo número de casos preveníveis por vacinas e ao elevado custo da vacinação.
Shepard et al., 2005⁴⁶	Preço da vacina: MenACWY: US\$63,51 no setor público e US\$76,74 no setor privado Consequências: <u>QALY perdidos/ganhos para os vacinados respectivamente:</u> - Adolescentes: 1772 - Crianças com > 1 ano: 6210 - Crianças com < 1 ano: 5574 <u>Rácio custo/benefício para a sociedade:</u> - Adolescente: 0,27 - Crianças com > 1 ano: 0,22 - Crianças com < 1 ano: 0,08	RCEI: - Estratégia adolescentes: US\$138/QALY ganho - Estratégia crianças >1 ano: US\$105/QALY ganho - Estratégia crianças <1 ano: US\$271/QALY ganho BEP: - Estratégia adolescentes: US\$23 - Estratégia crianças >1 ano: US\$18 - Estratégia crianças <1 ano: US\$10	Análise de sensibilidade determinística univariada, análise de Monte Carlo, análise de limiar e análise de cenários. As variáveis com mais impacto: incidência da doença, rácio de óbitos e custo por vacinação.	A vacinação de rotina com a MenACWY apesar de diminuir a carga da doença implica um custo social líquido elevado, logo não seria custo-efetiva.
Si et al., 2019⁴⁷	Preço da vacina: - MenACWY: AU\$56 Consequências: <u>QALYs</u>	RCEI: AU\$55,857/QALY ganho LCE: AU\$50,000/QALY ganho	Análise probabilística de sensibilidade e análise de cenário. As variáveis com mais	O programa de vacinação de adolescentes dos 15 aos 19 anos com

Autor e Ano de publicação	Custos e consequências	Resultados (RCEI e outros)	Análise de incerteza ou cenários	Conclusão
	MenACWY: 320,722,205		impacto: incidência, imunidade de grupo e a atualização anual de 3,5%.	MenACWY é a estratégia mais custo efetiva.
Skull et al., 2000 ⁴⁹	<p>Preço da vacina: - MenACWY: 30AU\$</p> <p>Consequências para a opção, 1, 2 e 3 respectivamente: <u>Por DALY evitado:</u> - Sem custos diretos de poupança deduzidos: AU\$17 646, AU\$52 955, AU\$42 114 - Com todos os custos diretos de poupança deduzidos: AU\$990, AU\$41 541, \$33 273</p> <p><u>Rácio custo benefício:</u> - Sem custos diretos de poupança deduzidos: 0.60, 1.79, 1.42 - Com todos os custos diretos de poupança deduzidos: 0.03, 1.40, 1.13</p>	<p>BEP: a incidência teria de ser de 11.9/100 000 sem deduções ou 2.6/100 000 se custos deduzidos.</p> <p>RCEI: Opção 1: AU\$ 17646/DALY evitado Opção 2: AU\$ 97702/DALY evitado Opção 3: AU\$57689 /DALY evitado</p>	<p>Análise de sensibilidade univariada e análise de cenários. As variáveis com mais impacto: incidência, rácio de óbitos, duração da eficácia da vacina e atualização.</p>	<p>Vacinar os adolescentes no secundário e no 1º ano da faculdade com MenACWY numa população regional com uma elevada incidência da doença é mais custo-efetivo, porque têm mais poupança no custo total e no custo líquido.</p>
Watile et al., 2021 ⁴⁸	<p>Preço da vacina: - MenACWY: €40,82</p> <p>Consequências: <u>QALY:</u> - Estratégia atual: 1,456,575; - Estratégia universal 15: 1,456,585; - Estratégia universal 18: 1,456, 583</p>	<p>RCEI: <u>Estratégia atual vs. Universal 15:</u> Se o preço da vacina rebater em 25% o RCEI seria de €58,000 por QALY ganho <u>Estratégia atual vs. Universal 18:</u> RCEI <0 LCE: €86,000 (NOK825,000) /QALY ganho</p>	<p>Análise de sensibilidade e análise de cenários. As variáveis com mais impacto: rebato no preço atual da vacina, a cobertura vacinal, a incidência e os QALYs.</p>	<p>Vacinação de indivíduos de 15 anos pelo PNV norueguês é a estratégia mais custo-efetiva devido rebato que ocorrerá preço da vacina.</p>

Tabela 4.- Roteiro para relato de estudos de avaliação económica (Consolidated health economic evaluation reporting standards – CHEERS 2013)³⁵

Secção /Item		N	De Wals et al., 2004 ³⁷	De Wals et al., 2007 ⁴⁰	De Wals et al., 2017 ⁴¹	Delea et al., 2017 ⁴²	Hepkema et al., 2013 ⁴³	Jackson et al., 1995 ³⁸	Kuznik et al., 2017 ⁴⁴	Ortega-Sanchez et al., 2008 ⁴⁵	Scott et al., 2002 ³⁹	Shepard et al., 2005 ⁴⁶	Si et al., 2019 ⁴⁷	Skull et al., 2000 ⁴⁹	Wattle et al., 2021 ⁴⁸	
Título e Resumo	Título	1	N	S	S	S	S	S	S	P	S	S	S	S	S	
	Resumo	2	S	S	P	P	P	P	P	P	P	S	S	P	S	
Introdução	Antecedentes objetivos	3	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
Métodos	População-alvo e subgrupos	4	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Contexto e localização	5	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Perspetiva do estudo	6	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Comparadores	7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Horizonte temporal	8	P	N	P	P	P	P	P	P	S	S	S	S	S	
	Taxa de desconto	9	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	S	S	S	
	Escolha do desfecho de saúde	10	P	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Medição da efetividade	11a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		11b	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
	Medição e valoração dos resultados baseados em preferências	12	N	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S	S	S	S
	Estimando recursos e custos	13a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		13b	S	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P	P
	Moeda, data dos preços e conversão	14	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Escolha do modelo	15	N	S	N	P	N	N	P	P	P	S	P	S	P	S
	Pressupostos	16	N	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Métodos analíticos	17	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
Resultados	Parâmetros do estudo	18	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	
	Custos e desfechos incrementais	19	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	

Secção /Item		N	De Wals et al., 2004 ³⁷	De Wals et al., 2007 ⁴⁰	De Wals et al., 2017 ⁴¹	Delea et al., 2017 ⁴²	Hepkema et al., 2013 ⁴³	Jackson et al., 1995 ³⁸	Kuznik et al., 2017 ⁴⁴	Ortega-Sanchez et al., 2008 ⁴⁵	Scott et al., 2002 ³⁹	Shepard et al., 2005 ⁴⁶	Si et al., 2019 ⁴⁷	Skull et al., 2000 ⁴⁹	Wattle et al., 2021 ⁴⁸
	Caracterizando a incerteza	20 a	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
		20 b	P	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
	Caracterizando a heterogeneidade	21	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
Discussão	Achados do estudo, limitações, generalização e conhecimento atual	22	P	P	S	S	P	P	S	S	S	S	S	P	S
Outro	Fonte de financiamento	23	N	N	S	S	S	N	S	N	N	N	S	N	N
	Conflito de interesse	24	N	N	S	S	S	N	S	S	N	S	S	N	S

Legenda: P/L – Página/Linha N–não reportado P – parcialmente.

Figuras

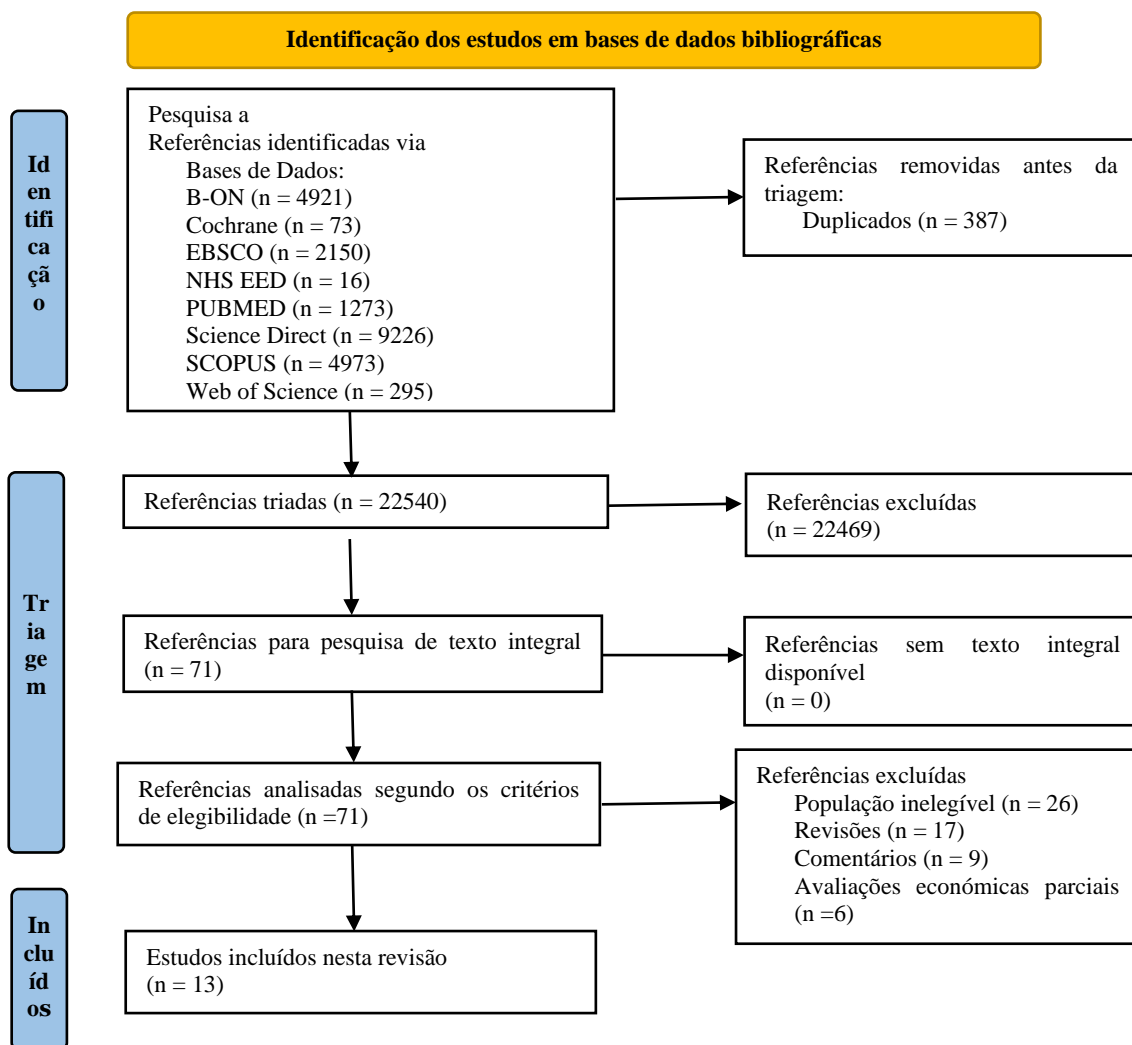


Figura 1 – Diagrama PRISMA 2020 para revisões sistemáticas com a pesquisa realizada nas bases de dados³⁴

Apêndice

A. Estratégia de Pesquisa

Pesquisas realizadas entre 15/11/2021 e 30/11/2021

B-ON

1. TX (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

Cochrane

1. TX (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

EBSCO

1. TX (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness

Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR
“Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR
“Costs Measures” OR “value for money”)

NHS EED

1. Mesh DESCRIPTOR Meningococcal Vaccines EXPLODE ALL TREES
2. Any field: Meningococcal

PUBMED

1. ALL FIELDS: (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

Science Direct

1. (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY”)
2. (“Meningococcal Vaccine” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi)
3. (“Meningococcal Vaccine”) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses”)
4. (“Meningococcal Vaccine”) AND (“Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis”)

5. (“Meningococcal Vaccine”) AND (“Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

SCOPUS

1. ALL (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

Web of Science

1. ALL FIELDS: (“Meningococcal Vaccine” OR Menactra OR Menomune OR Menveo OR “Mencevax ACWY” OR “PsACWY vaccine” OR “Meningococcal ACWY vaccine” OR “Vaccine ACWY” OR MenACWY OR Nimenrix OR Menquadfi) AND (“Cost Effectiveness” OR “Economic Evaluation” OR “Cost-Effectiveness Analysis” OR “Costs and Cost Analyses” OR “Cost Comparison” OR “Affordability” OR “Cost-Minimization” OR “Analysis” OR “Pricing” OR “Costs Measures” OR “value for money”)

B. Palavras-chave

SETS	Search Terms Mesh	Search Terms Key Words
MENINGOCOCCAL VACCINE	Meningococcal Vaccine	Mencevax ACWY PsACWY vaccine Meningococcal ACWY vaccine Vaccine ACWY MenACWY Nimenrix Menquadfi Menactra Menomune Menveo
ECONOMIC EVALUATION	Costs and Cost Analyses	Cost Effectiveness Economic Evaluation Cost-Effectiveness Analysis Value for money Cost Comparison Affordability Cost-Minimization Analysis Pricing Costs Measures

Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.