

A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines

Análise crítica das recomendações do uso das vacinas meningocócicas conjugadas

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi¹, Eitan Naaman Berezin², Gabriel Wolf Oselka³

Resumo

Objetivos: Analisar a epidemiologia da doença meningocócica no Brasil e o impacto que as recentes evidências acumuladas com a incorporação das vacinas meningocócicas C conjugadas nos programas de imunização podem ter nas diferentes estratégias de uso dessas vacinas.

Fontes dos dados: Revisão nas bases de dados MEDLINE, SciELO e LILACS no período de 2000 a 2011.

Síntese dos dados: No Brasil, a doença meningocócica é endêmica, com ocorrência periódica de surtos. Os maiores coeficientes de incidência ocorrem em lactentes, sendo o sorogrupo C responsável pela maioria dos casos, motivando a introdução da vacina meningocócica C conjugada no Programa Nacional de Imunizações, em 2010, para crianças menores de 2 anos. A introdução das vacinas meningocócicas C conjugadas nos programas de imunização na Europa, Canadá e Austrália mostrou-se efetiva, com dramática redução na incidência de doença causada pelo sorogrupo C, não apenas nos vacinados, mas também em não vacinados. A efetividade em longo prazo dessas vacinas mostrou-se dependente de uma combinação de persistência de anticorpos, memória imunológica e proteção indireta. Recentes evidências indicando que a persistência de anticorpos não é duradoura em crianças pequenas imunizadas e que a memória imunológica não é rápida o suficiente para protegê-las contra a doença enfatizam a importância da proteção indireta para manutenção da população protegida.

Conclusões: A rápida queda de títulos de anticorpos em crianças vacinadas nos primeiros anos de vida sugere a necessidade de incorporarmos doses de reforço antes da adolescência, especialmente em locais como o Brasil, onde ainda não contamos com o efeito da proteção indireta da população.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(3):195-202: Neisseria meningitidis, doença meningocócica, vacinas meningocócicas conjugadas.

Abstract

Objectives: To assess the epidemiology of meningococcal disease (MD) in Brazil and the impact that recent evidence and lessons learned from the introduction of meningococcal C conjugate (MCC) vaccines into immunization programs may have on different strategies of vaccine use.

Sources: Non-systematic review of the MEDLINE, SciELO and LILACS databases covering the period from 2000 to 2011.

Summary of the findings: Meningococcal disease is endemic in Brazil, with periodic occurrence of outbreaks. Most cases are associated with serogroup C and the highest incidence rates are observed in infants, encouraging the introduction of MCC vaccine in the National Immunization Program in 2010 for children under 2 years old. The introduction of MCC vaccines into immunization programs in Europe, Canada and Australia proved to be effective, with dramatic reduction in the incidence of serogroup C meningococcal disease, not only in the vaccinated, but also in the unvaccinated individuals. Long-term effectiveness of MCC vaccines was dependent on a combination of antibody persistence, immunologic memory and herd protection. Recent evidence indicating that antibody persistence is not long-lasting in young immunized children, and that immunologic memory is not fast enough to protect them against the disease, emphasize the importance of herd protection to maintain the population protected.

Conclusions: The rapid decline of antibody titers in children vaccinated in the first years of life suggests the need to incorporate booster doses before adolescence, especially in locations like Brazil, where the immunization program did not incorporate catch-up campaigns including adolescents, lacking the herd immunity effect.

J Pediatr (Rio J). 2012;88(3):195-202: Neisseria meningitidis, meningococcal disease, conjugate meningococcal vaccines.

Introdução

O meningococo (*Neisseria meningitidis*) é atualmente a principal causa de meningite bacteriana no Brasil¹. A infecção invasiva pela *Neisseria meningitidis* resulta em amplo

espectro clínico de doença que inclui a meningite, a meningococcemia ou ambas, sendo a meningite a forma clínica mais frequentemente observada. Algumas das características da

1. Doutor. Professor assistente, Departamento de Pediatria, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, SP.

2. Doutor. Professor adjunto, Departamento de Pediatria, FCMSCSP, São Paulo, SP.

3. Doutor. Professor associado, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP.

Conflitos de interesse: M.A.P.S. recebeu honorários de palestras e/ou consultoria dos laboratórios Baxter, GSK, Novartis, Sanofi e Wyeth/Pfizer. G.W.O. recebeu honorários de palestras e/ou consultoria dos laboratórios Baxter, Novartis, Sanofi e Wyeth/Pfizer. E.N.B. recebeu honorários de palestras e/ou consultoria dos laboratórios Baxter, Novartis e Wyeth/Pfizer.

Como citar este artigo: Sáfadi MA, Berezin EN, Oselka GW. A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):195-202.

Artigo submetido em 16.10.11, aceito em 16.11.11.

<http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2167>

doença meningocócica, como sua rápida evolução, gravidade e letalidade, assim como seu potencial caráter epidêmico, fazem com que a possibilidade de prevenção dessa infecção, através de vacinas, assumam fundamental importância².

O licenciamento das vacinas meningocócicas C conjugadas (MCC), a partir do final dos anos 90, representou um enorme avanço na possibilidade de controle da doença meningocócica causada pelo sorogrupo C. Estratégias diferentes de imunização de rotina foram utilizadas na introdução dessas vacinas em vários países da Europa, no Canadá e na Austrália, todas elas acompanhadas de uma dramática redução da incidência de doença meningocócica causada pelo sorogrupo C, com sucesso no controle da doença pouco tempo após a sua introdução²⁻¹⁰.

Uma das mais importantes lições aprendidas com a introdução das vacinas MCC na Europa foi a possibilidade dessas vacinas não só propiciarem proteção direta contra a doença aos vacinados, mas também reduzir a doença entre indivíduos não vacinados, efeito atribuído à sua capacidade de prevenir a aquisição do estado de portador nasofaríngeo do meningococo C entre os vacinados, fazendo com que a circulação e transmissão da bactéria diminua na população de uma maneira geral, reduzindo, assim, o risco de infecção. Além disso, constatou-se que a persistência de títulos de anticorpos bactericidas séricos (SBA) associados à proteção é fundamental para a manutenção de proteção individual contra a doença, sendo mais importante que a presença da memória imunológica, muitas vezes insuficiente para garantir isoladamente a proteção frente a uma doença invasiva, de curto período de incubação¹⁰.

Neste artigo, apresentamos um resumo das características epidemiológicas da doença meningocócica no Brasil e discutimos o impacto da experiência adquirida nos países europeus, Canadá e Austrália, com o uso das vacinas MCC, nas estratégias de prevenção da doença meningocócica.

Etiopatogênese e epidemiologia

O agente etiológico da doença meningocócica, a *Neisseria meningitidis*, é um diplococo gram-negativo, aeróbio, imóvel, pertencente à família *Neisseriaceae*. A composição antigênica da cápsula polissacarídica permite a classificação do meningococo em 13 diferentes sorogrupos: A, B, C, D, H, I, K, L, W135, X, Y, Z e 29E. Atualmente, os sorogrupos A, B, C, Y, W135 e X são responsáveis por virtualmente todos os casos de doença infectando apenas humanos. Os meningococos são também classificados em sorotipos e sorosubtipos, de acordo com a composição antigênica das proteínas de membrana externa PorB e PorA, respectivamente². Os meningococos demonstraram ter a capacidade de permutar o material genético que é responsável pela produção da cápsula e, com isso, alterar o sorogrupo de B para C ou vice-versa. Como a proteção conferida pelas vacinas é sorogrupo específica, esse fenômeno pode ter consequências no uso e formulação das vacinas antimeningocócicas. A tipagem genética sequencial *multilocus*, baseada em polimorfismos em múltiplos genes, é usada atualmente para monitorar a epidemiologia global da doença meningocócica, permitindo evidenciar a permuta capsular entre cepas de meningococo².

A infecção invasiva pela *Neisseria meningitidis* resulta em amplo espectro clínico de doença, que inclui a meningite e a meningococemia, ou ambas, sendo a meningite a forma clínica mais frequentemente observada⁵. A denominação doença meningocócica torna-se apropriada nesse contexto, sendo adotada internacionalmente.

O meningococo coloniza e infecta apenas a nasofaringe do homem, sendo transmitido de pessoa a pessoa através de contato com secreções respiratórias (por exemplo, ao compartilhar uma bebida em um mesmo copo, pelo beijo, etc.) ou por inalação de gotículas em aerossóis. A colonização assintomática da nasofaringe pela *Neisseria meningitidis* caracteriza o estado de portador, constituindo-se no foco a partir do qual a bactéria pode ser transmitida. O estado de portador ocorre frequentemente, chegando a ser de mais de 10% em determinadas faixas etárias nos períodos endêmicos, podendo o indivíduo albergar o meningococo por período prolongado^{2,5,7}. As taxas de incidência de portadores são baixas nos primeiros anos de vida, aumentando entre os adolescentes e adultos jovens e em camadas socioeconômicas menos privilegiadas. Na grande maioria desses indivíduos, a colonização assintomática da nasofaringe por meningococos tipáveis e não tipáveis e por outras espécies de *Neisseria* – como, por exemplo, a *Neisseria lactamica* – acaba funcionando como um processo imunizante, resultando em produção de anticorpos protetores^{2,11}.

Após a colonização da nasofaringe, a chance de desenvolver doença meningocócica invasiva dependerá da virulência da cepa, do estado imune do hospedeiro e da capacidade de eliminação do agente da corrente sanguínea através da presença de anticorpos séricos com atividade bactericida mediada pela ativação do complemento, resultando em opsonização e lise da bactéria. O baço também exerce um importante papel na eliminação da bactéria na corrente sanguínea. Goldschneider et al. demonstraram, na década de 60, em recrutas americanos, a correlação direta entre a suscetibilidade à doença meningocócica invasiva e a ausência de anticorpos bactericidas séricos detectáveis¹².

A doença meningocócica invasiva ocorre primariamente em pessoas suscetíveis recentemente colonizadas por uma cepa patogênica. Inúmeros fatores de risco têm sido associados à doença meningocócica, tais como: infecções respiratórias virais recentes (especialmente *influenza*), aglomerações domiciliares, residir em quartéis ou alojamentos de estudantes, tabagismo (passivo ou ativo), condições socioeconômicas menos privilegiadas e contato íntimo com portadores. O risco de desenvolver doença invasiva em familiares de um doente é cerca de 500 a 800 vezes maior que na população em geral^{5,7}. As seguintes condições estão também associadas a maior risco de doença meningocócica: asplênia (anatômica ou funcional), deficiência de properdina, de C3 e de componentes terminais do complemento (C5 a C9) que, em função da incapacidade de provocar a morte intracelular da bactéria, apresentam maior risco de episódios recorrentes de doença meningocócica, sendo, portanto, considerados grupos prioritários para profilaxia com vacinas^{2,13}.

Estima-se que aproximadamente 500.000 casos de doença meningocócica invasiva ocorrem todo ano no mundo, deixan-

do cerca de 60.000 pacientes com sequelas permanentes e resultando em mais de 50.000 mortes¹⁴.

A doença meningocócica ocorre em todo o mundo, havendo, entretanto, marcantes diferenças geográficas na sua incidência e na distribuição de sorogrupos causadores de doença. Historicamente, o sorogrupo A está associado à doença epidêmica em países em desenvolvimento, especialmente na região do Sub-Saara da África, conhecida como cinturão da meningite. A incidência anual de doença, durante essas epidemias, pode atingir valores tão altos como 1.200 casos por 100.000 habitantes. Recentemente, foram reportados surtos de doença causados pelo sorogrupo X em Níger, Togo, Quênia e Gana, além de surtos de doença meningocócica causados pelo sorogrupo W135, pertencente ao complexo clonal ST-11, em peregrinos muçulmanos na Arábia Saudita e também em países do cinturão africano^{14,15}.

Em países desenvolvidos da América do Norte e da Europa, a ocorrência de doença é endêmica. Na Europa, mais de 95% dos casos eram atribuídos aos sorogrupos B e C. A partir do final da década de 90, alguns países, como Reino Unido, Irlanda, Espanha, Portugal, Holanda, Bélgica e Islândia, observaram aumento das taxas de incidência de casos atribuídos ao sorogrupo C, relacionados ao hipervirulento complexo clonal ST-11, motivando a introdução de programas de imunização de rotina com a vacina MCC. Esses países observaram uma dramática redução da incidência de doença meningocócica causada pelo sorogrupo C imediatamente após a introdução das vacinas MCC^{6,10,16}. Nos EUA, os coeficientes de incidência de doença meningocócica vêm diminuindo nos últimos anos, sendo os sorogrupos B, C e Y responsáveis, cada um, por cerca de 1/3 dos casos reportados^{14,17}.

No Brasil, a doença meningocócica é endêmica, com ocorrência periódica de surtos epidêmicos em vários municípios. Os coeficientes de incidência têm se mantido estáveis nos últimos anos, com aproximadamente 1,5 a dois casos para cada 100.000 habitantes¹⁸⁻²⁰. Devido à grande proporção de meningites notificadas sem identificação do agente etiológico, a incidência real da doença meningocócica em nosso meio provavelmente deve ser maior que a rotineiramente relatada. A recente publicação dos resultados de um estudo em hospitais sentinela no estado de São Paulo¹⁹, com realização de técnicas de biologia molecular (reação em cadeia de polimerase em tempo real, RT-PCR) para pesquisa de *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae b* nas amostras de sangue e de líquido cefalorraquídeo (LCR) coletadas de pacientes com diagnóstico de meningite, demonstrou um aumento de 52, 85 e 20%, respectivamente, na identificação desses agentes em comparação aos métodos convencionais de cultura. Esses achados enfatizam a necessidade de ampliarmos a disponibilidade dessas técnicas de biologia molecular a outros locais, para que tenhamos um cenário mais representativo da verdadeira carga da doença meningocócica em nosso país.

A doença meningocócica acomete indivíduos de todas as faixas etárias, porém aproximadamente 40 a 50% dos casos notificados no Brasil ocorrem em crianças menores

de 5 anos de idade, sendo que os maiores coeficientes de incidência da doença são consistentemente observados em lactentes, no primeiro ano de vida¹⁸. Outra característica importante observada no Brasil é a ausência, em períodos endêmicos, de picos de incidência de casos em adolescentes, em contraste com o que se observa nos países da Europa e da América do Norte.

A letalidade da doença em nosso meio, infelizmente, ainda é bastante elevada, situando-se em torno de 18 a 20% nos últimos anos, a despeito de todas as melhorias que obtivemos na assistência à saúde nesse período^{18,20,21}. Quando avaliamos a meningococcemia, uma das formas possíveis de apresentação clínica da doença, a letalidade chega a atingir coeficientes de quase 50%, mostrando a importância de discutirmos estratégias de prevenção dessa doença. Em relação à distribuição de casos de acordo com o sorogrupo causador da doença, um aumento significativo no número e na proporção de casos atribuídos ao sorogrupo C vem sendo observado em diferentes regiões do país nos últimos anos, como, por exemplo, nos estados da Bahia, Pernambuco, Rio de Janeiro, Minas Gerais e São Paulo, fazendo com que seja, atualmente, o principal sorogrupo causador de doença meningocócica no país²⁰. Em 2010, no estado de São Paulo, que apresenta os maiores coeficientes de incidência de doença meningocócica reportados no país (3,5 casos por 100.000 habitantes), o sorogrupo C foi responsável por 81,5% dos casos identificados; o sorogrupo B, por 10,9%; o sorogrupo W135, por 6%; e o sorogrupo Y, por 1,2%²¹.

Define-se um surto a partir da ocorrência de três ou mais casos, confirmados ou prováveis, em um período de 3 meses, que residam na mesma área geográfica, gerando uma taxa de ataque igual ou maior a 10 casos em 100.000 habitantes¹⁸. Epidemias causadas pela *Neisseria meningitidis* caracterizam-se pelo predomínio de um genótipo do meningococo, elevadas taxas de incidência e aumento dos coeficientes de incidência em faixas etárias mais elevadas. O Brasil tem reportado, nos últimos anos, diversos surtos causados pelo sorogrupo C²², associado ao complexo clonal ST-103, em diferentes regiões do país, o que confirma esse complexo clonal como sendo responsável pelo aumento nos coeficientes de incidência da doença meningocócica causada pelo sorogrupo C²³.

Outro fenômeno que destaca o comportamento imprevisível do meningococo é a recente constatação da emergência do sorogrupo W135 como causa de doença meningocócica na Região Sul do país²⁴, assim como em São Paulo e no Rio de Janeiro^{25,26}. As cepas de sorogrupo W135, caracterizadas antigenicamente, pertenciam na sua maioria ao complexo clonal ST-11, o mesmo responsável por epidemias do sorogrupo W135 em peregrinos muçulmanos em 2000 e 2001.

Desenvolvimento de vacinas meningocócicas conjugadas

As vacinas polissacarídicas, disponíveis no Brasil há cerca de 40 anos, oferecem proteção para os sorogrupos A e C. Tais vacinas, assim como ocorre com outras vacinas polissacarídicas não conjugadas, não geram resposta imune adequada

em crianças abaixo de 2 anos de idade em função da ausência de resposta consistente a antígenos T independentes nessa faixa etária. Outra característica importante dessas vacinas é que, mesmo naqueles acima de 2 anos de idade, a proteção conferida é de duração limitada, não sendo capazes de induzir memória imunológica. Apresentam, ainda, a possibilidade de induzir hiporresponsividade em doses subsequentes. Todas essas características, aliadas ao fato de exercerem efeito apenas transitório e incompleto na redução de colonização e transmissão do meningococo na população vacinada, fazem com que essas vacinas não sejam usadas de maneira rotineira, estando indicadas apenas para grupos de alto risco ou para controles de surtos ou epidemias^{2,6,7,9}.

A conjugação dos polissacarídeos às proteínas carreadoras (toxina diftérica mutante atóxica - CRM197 - ou toxoide tetânico) muda a natureza da resposta antipolissacarídica para uma resposta T dependente. As células B, ao reconhecerem o polissacarídeo, processam o carreador proteico conjugado e apresentam os epítomos peptídicos às células T-CD4+. Esse complexo antigênico induz à produção de níveis elevados de anticorpos (inclusive em lactentes jovens), maior avidéz dos anticorpos, maior atividade bactericida sérica e, ainda, à formação de populações de linfócitos B de memória, de duração prolongada, propiciando uma excelente resposta amnésica (efeito *booster*) na reexposição. Além disso, essas vacinas têm a capacidade de reduzir a colonização pelo meningococo C em nasofaringe, diminuindo o número de portadores entre os vacinados e, portanto, a transmissão da doença na população (imunidade indireta ou proteção de rebanho)^{2,6,7,9}.

Foram inicialmente desenvolvidas, no final dos anos 90, vacinas meningocócicas monovalentes conjugadas contra o meningococo C contendo um polissacarídeo, conjugado à toxina mutante diftérica (MCC-CRM197 - Laboratórios Wyeth e Novartis) ou ao toxoide tetânico (MCC-TT - Laboratório Baxter). Essas vacinas se mostraram imunogênicas em lactentes, pré-escolares, crianças maiores, adolescentes e adultos. Posteriormente, foi também licenciada, inicialmente no Reino Unido, uma vacina combinada *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib)-MenC conjugada ao toxoide tetânico (Laboratório GSK)^{2,6,9}.

Os estudos randomizados, controlados, de fase III, que avaliam a eficácia da vacina em uma determinada população, em função da baixa incidência da doença meningocócica pelo sorogrupo C, tornam-se inexecutáveis na prática. Dessa maneira, os marcadores sorológicos de imunidade contra infecção pelo meningococo C são usados para inferir a efetividade dessas vacinas e serviram de base para o licenciamento das mesmas^{2,6}. Como já descrito anteriormente, o parâmetro correlato de proteção aceito, ou seja, o menor título de anticorpos necessário para considerar protegido o indivíduo vacinado é a presença de SBA ≥ 4 usando complemento humano ou títulos SBA ≥ 8 quando se usa complemento obtido de filhotes de coelho^{2,6}. Durante os estudos pré e pós-licenciamento, foram demonstradas excelente imunogenicidade em curto prazo e presença de memória imunológica associadas às vacinas conjugadas disponíveis, além de adequado perfil de tolerabilidade e reatogenicidade^{2,6,9}.

As vacinas foram inicialmente licenciadas na Europa, em 1999, com três doses para imunização primária de lactentes, a partir dos 2 meses de idade. Entretanto, estudos posteriores de imunogenicidade demonstraram que o esquema de imunização primária poderia ser reduzido para apenas duas doses nesse grupo etário. As vacinas MCC foram licenciadas no Brasil a partir de 2001.

Experiência com imunização em massa da população com a vacina meningocócica C conjugada

O primeiro local a introduzir a vacina MCC como rotina no calendário foi o Reino Unido, a partir de 1999, vacinando em menos de 1 ano mais de 15.000.000 de indivíduos menores de 17 anos³. Os resultados iniciais foram animadores, com redução de 81% da incidência de doença meningocócica pelo sorogrupo C do período de 1998-1999 em comparação ao período de 2000-2001. A efetividade calculada da vacina foi de até 97% em adolescentes e de 92% em pré-escolares, que receberam uma dose da vacina, e de 91% em lactentes, que receberam três doses da vacina, aos 2, 3 e 4 meses de idade. O número de mortes por doença meningocócica atribuída ao sorogrupo C caiu de 67 em 1999, para cinco em 2001²⁷. Verificou-se expressiva redução da incidência de doença meningocócica até mesmo em grupos etários não vacinados, demonstrando que as vacinas conjugadas protegem não apenas os indivíduos vacinados, mas também o restante da população, em função da redução do número de portadores da bactéria em nasofaringe²⁸⁻³⁰ (Figura 1). O sucesso do programa de imunização em massa foi, portanto, atribuído tanto à elevada efetividade da vacina (proteção direta) como ao efeito de rebanho (proteção indireta) (Figura 1).

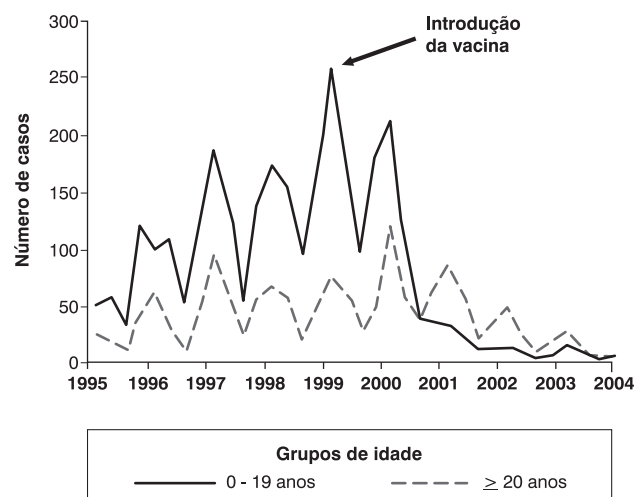


Figura 1 - Impacto do programa de imunização com a vacina meningocócica C conjugada no Reino Unido. Adaptado de Trotter et al.⁴

Entretanto, poucos anos após a introdução da vacina no Reino Unido, a partir de 2004, constatou-se declínio da efetividade para todos os grupos etários, principalmente no grupo

de lactentes que foi vacinado no esquema de rotina aos 2, 3 e 4 meses⁴. Entre 2000 e 2003, registraram-se 53 casos de doença meningocócica C em crianças vacinadas, sendo que a investigação desses casos comprovou não haver evidência de imunodeficiência. Fenômeno semelhante foi observado na Espanha, com perda de proteção nas crianças que tinham sido vacinadas aos 2, 4 e 6 meses de idade^{30,31}.

Outra importante observação foi que, nos casos de falha vacinal, a doença meningocócica C ocorreu a despeito da presença da memória imunológica nesses pacientes previamente vacinados, em consequência de a doença estar associada, potencialmente, a curtos períodos de incubação, destacando a importância da persistência de títulos de anticorpos protetores para a manutenção de proteção individual³².

Os resultados de vigilância de incidência de doença causada pelo sorogrupo C constatando perda de eficácia da vacina após alguns anos, ocorrendo principalmente em crianças imunizadas na rotina, nos primeiros meses de idade, com duas ou três doses da vacina, apontaram, assim, para a necessidade de utilização de esquemas de imunização de rotina diferentes dos até então empregados. A partir de 2006, foi então incorporada uma dose de reforço, após 1 ano de idade, com o intuito de tentar garantir proteção mais duradoura aos lactentes imunizados no primeiro ano de vida³³.

O efeito da vacinação em massa nas taxas de portadores foi avaliado em um estudo no Reino Unido envolvendo 16.000 adolescentes de 15 a 17 anos, que observou uma redução de 66% nas taxas de portadores de meningococo em nasofaringe, comparando-se os períodos antes e depois da introdução das vacinas meningocócicas conjugadas²⁹. Nesse mesmo estudo, não se observou substituição por outros sorogrupos de meningococo em portadores na população vacinada. Uma das preocupações surgidas após a dramática redução da incidência de doença meningocócica pelo sorogrupo C nos países que adotaram a vacinação em massa foi a possibilidade de a introdução da vacina conjugada exercer

pressão imune na população de meningococos, resultando em substituição por outro sorogrupo – por exemplo, o B – para o qual ainda não existem vacinas universalmente efetivas. Até o momento, dados de vigilância no Reino Unido mostram que, paralelamente à queda da incidência de doença meningocócica causada pelo sorogrupo C, não se observa aumento no número absoluto de casos causados pelo sorogrupo B³⁴. As dúvidas em relação à real possibilidade de alteração capsular e substituição de sorogrupo enfatizam a necessidade de um sistema rigoroso de vigilância nos locais que introduziram no seu calendário vacinal de rotina as vacinas conjugadas meningocócicas.

Uma estratégia alternativa foi adotada pela Holanda, que em 2002 iniciou um programa de imunização de rotina com apenas uma dose da vacina MCC conjugada ao toxoide tetânico aos 14 meses de idade. Adicionalmente, foi implementada uma campanha de *catch-up* com o intuito de imunizar todas as crianças e adolescentes de 1 a 18 anos com essa mesma vacina. Os primeiros resultados mostraram que houve dramática redução da incidência de doença meningocócica tanto nos grupos etários vacinados como nos não vacinados, sendo que a maior redução (99%) foi verificada em grupos etários vacinados³⁵. O número de casos reportados diminuiu de 276 em 2001 para apenas quatro em 2005, não havendo até o momento relato de falhas vacinais na Holanda³⁶. O sucesso obtido no Reino Unido e na Holanda foi também verificado em outros países da Europa, onde se observaram reduções significativas na incidência de doença meningocócica causada pelo sorogrupo C após a introdução das vacinas MCC em programas de imunização³⁵⁻⁴⁰ (Figura 2).

Essas vacinas foram utilizadas também com sucesso para controle de surtos epidêmicos de doença meningocócica causada pelo sorogrupo C. Após anos de persistência de doença meningocócica C, a despeito do uso de vacinas polissacarídicas para controle dos surtos, foi utilizada na população de Quebec, no Canadá, a vacina MCC para todos

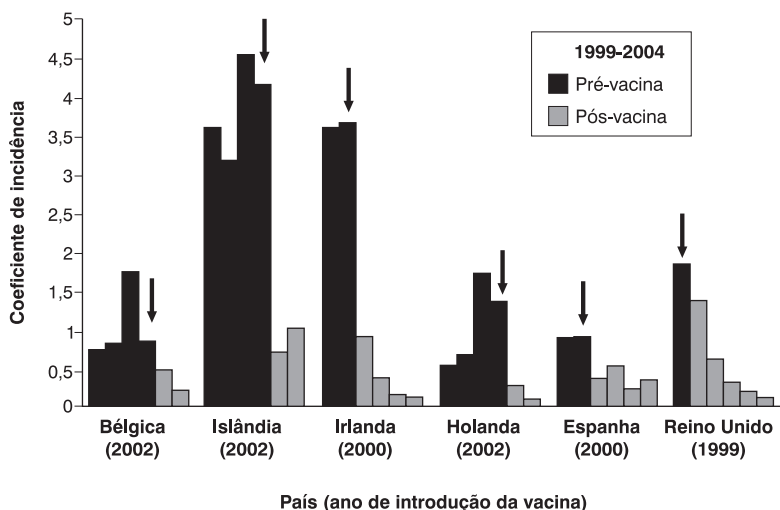


Figura 2 - Impacto dos programas de imunização com as vacinas meningocócicas C conjugadas em diferentes países europeus. Adaptado de Trotter et al.³⁹

os indivíduos de 2 meses a 20 anos de idade. A eficácia da vacina, verificada mais de 1 ano após o seu uso, foi de mais de 96%, comprovando a sua possibilidade de uso no controle de epidemias⁴¹.

Recentemente, entretanto, estudos realizados no Reino Unido⁴², que avaliaram a persistência de títulos de anticorpos protetores (acima do correlato de proteção: anticorpos bactericidas séricos medidos com complemento de coelho - rSBA \geq 8) entre crianças e adolescentes vacinados em diferentes idades e em diferentes esquemas, demonstraram que, entre as crianças vacinadas com idade entre 2 meses e 6 anos de idade, apenas 25% mantinham títulos de anticorpos protetores após 6 a 7 anos da última dose de vacina. Foram encontradas baixas taxas de crianças com títulos de anticorpos protetores em todas as faixas etárias vacinadas antes de 6 anos de idade: 12% entre as crianças que receberam a vacina até os 6 meses de idade; 16% nas vacinadas entre 5 e 11 meses; 26% nas vacinadas entre 1 e 2 anos; 23% nas vacinadas entre 2 e 3 anos; 33% nas vacinadas entre 3 e 4 anos; 26% nas vacinadas entre 4 e 5 anos; e 48% nas vacinadas entre 5 e 6 anos.

Tabela 1 - Proporção de indivíduos com títulos de anticorpos protetores (rSBA \geq 8) 6 anos após a vacinação com vacinas meningocócicas C conjugadas

| Idade da imunização primária | Indivíduos com títulos de anticorpos protetores (rSBA \geq 8) |
|------------------------------|---|
| < 6 meses | 12% |
| 5 a 11 meses | 16% |
| 12 a 23 meses | 26% |
| 2 a 3 anos | 23% |
| 3 a 4 anos | 33% |
| 4 a 5 anos | 26% |
| 5 a 7 anos | 48% |

rSBA = anticorpos bactericidas séricos medidos com complemento de coelho.
Adaptado de Perret et al.⁴².

Em contrapartida, crianças que receberam a vacina em idades mais avançadas, entre 6-15 anos, mantiveram altas taxas de persistência de títulos de anticorpos protetores (4 a 5 anos após receberem a vacina, 79% das crianças imunizadas entre 6-9 anos e 88% das imunizadas entre 10-15 anos mantinham rSBA \geq 8)⁴³. Esses achados de prolongada persistência de títulos de anticorpos, quando a vacina era realizada em crianças acima de 5 anos de idade, foram reproduzidos em estudo similar realizado na Holanda^{36,37}. Esses dados confirmam que a resposta imune proporcionada pelas vacinas MCC têm relação direta com a idade em que a vacina é aplicada, ou seja, pacientes vacinados em idades mais avançadas apresentam respostas mais consistentes e mais duradouras. Essas evidências recentes de rápida perda de títulos de anticorpos protetores para as crianças imunizadas nos primeiros 6 anos de vida sugerem que aproximadamente

75% dessas crianças estarão suscetíveis ao risco de estado de portador e de doença ao entrar na adolescência.

O esquema de imunização de rotina atualmente licenciado no Brasil para as vacinas meningocócicas conjugadas do sorogrupo C é de duas doses, podendo ser iniciada a partir dos 2 meses (MCC-CRM197 Novartis e MCC-TT Baxter) ou a partir dos 3 meses de idade (MCC-CRM197 Wyeth), com uma dose de reforço após os 12 meses de idade. Para crianças acima de 1 ano de idade, adolescentes e adultos, qualquer uma das três vacinas deverá ser usada em dose única.

Novas vacinas

Em 2005, foi licenciada, nos EUA e posteriormente em outros países, baseada em dados de segurança e imunogenicidade, uma vacina meningocócica quadrivalente (Laboratório Sanofi Pasteur) contendo 4 μ g dos polissacárides A, C, W135 e Y conjugados a 48 μ g de proteína do toxoide diftérico. Recentemente, foi licenciada em vários países do mundo, inclusive no Brasil, outra vacina meningocócica quadrivalente conjugada (Laboratório Novartis) contendo 10 μ g do polissacáride A e 5 μ g dos polissacárides C, W135 e Y conjugados ao CRM197. Uma terceira vacina meningocócica quadrivalente conjugada ao toxoide tetânico (Laboratório GSK) encontra-se em fase final de desenvolvimento. O Comitê Assessor para a Prática de Imunizações recomenda atualmente, nos EUA, as vacinas quadrivalentes meningocócicas conjugadas para todos os adolescentes de 11 a 12 anos, com uma dose de reforço após 5 anos. Os adolescentes de 13 a 18 anos, não vacinados previamente, também devem ser vacinados⁴⁴.

No Canadá, os dados recentes, demonstrando que a resposta imune desencadeada pelas vacinas MCC em crianças pequenas tem duração limitada, motivaram a recomendação de uma dose da vacina meningocócica quadrivalente conjugada aos 12 anos para garantir a manutenção de proteção contra a doença no período da adolescência e idade adulta jovem, estendendo a proteção aos demais sorogrupos contemplados nas vacinas^{45,46}.

Conclusões

As experiências adquiridas após mais de 10 anos da introdução das vacinas MCC em programas de imunização na Europa, Austrália e América do Norte²⁷⁻⁴⁵ permitiram que fossem incorporadas novas evidências em relação às características da resposta imune induzida por essas vacinas, com claras implicações nas recomendações de como devemos usá-las nos diferentes cenários epidemiológicos.

Entre essas importantes observações, destaca-se a relação da resposta imune, após a imunização primária ou após a dose de reforço, com a idade em que a vacina é administrada. Lactentes e crianças menores de 6 anos, provavelmente por imaturidade do sistema imunológico e falta de oportunidades de exposição do sistema imune às espécies de meningococo, apresentam uma resposta imune menos duradoura, com ausência de títulos de anticorpos protetores circulantes poucos anos após receberem a vacinação. Além disso, a ocorrência de casos de doença meningocócica em crianças previamente

vacinadas mostrou que a presença da memória imunológica, em função da possibilidade de curtos períodos de incubação da doença, nem sempre é suficiente para conferir proteção aos indivíduos quando expostos à bactéria. Nos adolescentes, entretanto, as vacinas MCC demonstraram associar-se a uma robusta resposta imune, com persistência de títulos de anticorpos protetores por um prolongado período, garantindo, assim, a proteção de significativa proporção desses adolescentes vacinados até a idade adulta, onde observamos diminuição significativa das taxas de incidência da doença em condições endêmicas.

Destacamos ainda que, a despeito de os estudos de soroprevalência realizados no Reino Unido e na Holanda demonstrarem que uma parcela significativa da população (aqueles que receberam a vacina quando crianças) está neste momento suscetível à doença meningocócica, o efeito exercido pela imunidade de rebanho, conseguida através da vacinação dos grupos etários responsáveis por taxas elevadas de estado de portador do meningococo em nasofaringe – especificamente os adolescentes no caso dos países europeus –, levou a uma substancial diminuição da circulação do meningococo C, preservando, dessa maneira, a população protegida.

A proteção conferida pelas vacinas MCC em populações submetidas à imunização em massa mostrou-se, portanto, dependente de uma combinação da manutenção de títulos de anticorpos bactericidas, da presença de memória imunológica e, principalmente, da indução de imunidade de rebanho.

No Brasil, até o mês de outubro de 2010, as vacinas MCC eram utilizadas apenas em clínicas privadas, para controle de surtos e em pacientes de risco nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs). A partir do final de 2010, a vacina MCC foi incorporada no calendário de imunização de rotina dos lactentes, em duas doses, aos 3 e 5 meses, com uma dose de reforço aos 12 meses de idade, não havendo neste momento inclusão de crianças acima de 2 anos de idade e adolescentes nesse programa de vacinação rotineira.

As recentes constatações da ausência de títulos de anticorpos protetores poucos anos após a vacinação em lactentes e crianças pequenas e da limitação da memória imunológica em mantê-los protegidos na ausência de títulos de anticorpos circulantes associados à proteção, em um cenário como o que atualmente temos no país, onde não se espera a ocorrência do importante efeito da proteção de rebanho, enfatizam a necessidade de adotarmos um esquema de imunização adequado à nossa realidade, com o objetivo de garantir individualmente a proteção contra a doença meningocócica durante a infância e a adolescência. Essas recomendações deverão ser adaptadas, com o tempo, aos atuais calendários vacinais da Sociedade Brasileira de Pediatria e da Associação Brasileira de Imunizações no Brasil. Portanto:

- Para as crianças que receberam a vacina nos primeiros 2 anos de vida, incluir uma dose adicional, entre 5 e 6 anos de idade, e outra dose de reforço, aos 11 anos de idade, com intervalo mínimo de 5 anos em relação à última dose de vacina MCC recebida, para garantirmos a proteção individual dos adolescentes em nosso meio, onde não existe, neste momento, o efeito da proteção

de rebanho. Essa dose adicional aos 11 anos de idade, levando em conta a epidemiologia da doença, poderá ser feita com uma das vacinas tetravalentes meningocócicas conjugadas, para estendermos a proteção aos demais sorogrupos contemplados na vacina (A, Y e W135).

- Para as crianças que foram vacinadas entre 2 e 5 anos de idade, incluir uma dose adicional da vacina MCC após 5 anos da última dose recebida e outra dose de reforço, de preferência com a vacina tetravalente conjugada, 5 anos depois.
- Para as crianças vacinadas entre 6 e 10 anos, incluir uma dose de reforço, 5 anos depois, de preferência com a vacina tetravalente conjugada.
- Para as crianças, adolescentes e adultos dos chamados grupos de risco para desenvolver doença meningocócica (deficiência de complemento e asplênicos), a prática de administrar a vacina MCC em intervalos regulares de 5 anos deve ser recomendada enquanto esses indivíduos permanecerem em risco aumentado de desenvolver a doença.

Finalmente, salientamos que a incorporação ao Programa Nacional de Imunizações (PNI) da vacina MCC na rotina das crianças menores de 2 anos de idade, que representam o grupo etário onde observamos os maiores coeficientes de incidência da doença no Brasil, antecipa um impacto imediato, com redução importante da morbidade e da mortalidade associadas a essa doença nesse grupo etário. A partir do momento que pudermos observar o efeito de imunidade de rebanho em nossa população, o que provavelmente só ocorrerá com a ampliação da vacinação a outros grupos etários, a necessidade de manter as doses de reforço para proteção individual de crianças e adolescentes poderá ser revista.

Agradecimentos

Ao Dr. José Geraldo Leite Ribeiro, Professor da Faculdade de Ciências Médicas de Minas Gerais, e ao Dr. Renato de Ávila Kfourri, pediatra do Hospital e Maternidade Santa Joana, pelas importantes sugestões e críticas durante a realização deste artigo.

Referências

1. Pan American Health Organization. Situación actual de la vigilancia de la enfermedad meningocócica en la región de las Américas. Washington, DC: PAHO; 2007. p. 2-23. CDC-PAHO/Dpc/Cd/A/482.
2. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008. p. 399-434.
3. 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;20:S58-67.
4. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet. 2004;364:365-7.
5. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering LK, Baker CI, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 455-63.

6. Sáfadi MA, Barros AP. [Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations](#). *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:535-44.
7. Bilukha OO, Rosenstein N; National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2005;54:1-21.
8. Balmer P, Borrow R, Miller E. [Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK](#). *J Med Microbiol*. 2002;51:717-22.
9. Danzig L. [Meningococcal vaccines](#). *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:S285-92.
10. Trotter CL, Maiden MC. [Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs](#). *Expert Rev Vaccines*. 2009;8:851-61.
11. Stephens DS. Uncloning the meningococcus: dynamics of carriage and disease. *Lancet*. 1999;353:941-2.
12. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. [Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity](#). *J Exp Med*. 1969;129:1327-48.
13. Hankins J. [Toward high quality medical care for sickle cell disease: are we there yet?](#) *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:256-8.
14. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. [Global epidemiology of meningococcal disease](#). *Vaccine*. 2009;27:B51-63.
15. Pollard AJ, Maiden MC. Epidemic meningococcal disease in sub-Saharan Africa - towards a sustainable solution? *Lancet Infect Dis*. 2003;3:68-70.
16. Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002;77:331-9.
17. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Hatcher C, Theodore J, Schmidt M, et al. [Changes in Neisseria meningitidis disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease](#). *Clin Infect Dis*. 2010;50:184-91.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Meningites. In: Guia de vigilância epidemiológica. 6ª ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2005. p. 541-69.
19. Sacchi CT, Fukasawa LO, Gonçalves MG, Salgado MM, Shutt KA, Carvalhanas TR, et al. Incorporation of real-time PCR into routine public health surveillance of culture negative bacterial meningitis in São Paulo, Brazil. *PLoS One*. 2011;6:e20675.
20. Sáfadi MA, Cintra OA. [Epidemiology of meningococcal disease in Latin America: current situation and opportunities for prevention](#). *Neurol Res*. 2010;32:263-71.
21. São Paulo. Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Respiratory transmitted diseases. http://www.cve.saude.sp.gov.br/htm/respdm_soro.htm. Acesso:01/07/2011.
22. Iser BP, Lima HC, De Moraes C, De Almeida RP, Watanabe LT, Alves SL, et al. Outbreak of *Neisseria meningitidis* C in workers at a large food-processing plant in Brazil: challenges of controlling disease spread to the larger community. *Epidemiol Infect*. 2011;1-10. [Epub ahead of print]
23. de Lemos AP, Yara TY, Gorla MC, de Paiva MV, de Souza AL, Gonçalves MI, et al. [Clonal distribution of invasive Neisseria meningitidis serogroup C strains circulating from 1976 to 2005 in greater São Paulo, Brazil](#). *J Clin Microbiol*. 2007;45:1266-73.
24. Weidlich L, Baethgen LF, Mayer LW, Moraes C, Klein CC, Nunes LS, et al. [High prevalence of Neisseria meningitidis hypervirulent lineages and emergence of W135:P1.5,2:ST-11 clone in Southern Brazil](#). *J Infect*. 2008;57:324-31.
25. Barroso DE, Rebelo MC. Recognition of the epidemiological significance of *Neisseria meningitidis* capsular serogroup W135 in the Rio de Janeiro region, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2007;102:773-5.
26. Lemos AP, Harrison LH, Lenser M, Sacchi CT. [Phenotypic and molecular characterization of invasive serogroup W135 Neisseria meningitidis strains from 1990 to 2005 in Brazil](#). *J Infect*. 2010;60:209-17.
27. Balmer P, Borrow R, Miller E. [Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK](#). *J Med Microbiol*. 2002;51:717-22.
28. Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. [Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis](#). *BMJ*. 2003;326:365-6.
29. Maiden MC, Stuart JM; UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet*. 2002;359:1829-31.
30. Salleras L, Domínguez A, Cardeñosa N. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. *Vaccine*. 2003;21:725-8.
31. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vázquez JA. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill*. 2004;9:11-5.
32. Auckland C, Gray S, Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Ramsay M, et al. [Clinical and immunologic risk factors for meningococcal C conjugate vaccine failure in the United Kingdom](#). *J Infect Dis*. 2006;194:1745-52.
33. United Kingdom, Department of Health. Planned changes to the routine Childhood Immunisation Programme. 2006. http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Lettersandcirculars/Dearcolleagueletters/DH_4128120. Acesso: 01/10/2010.
34. Campbell H, Andrews N, Borrow R, Trotter C, Miller E. [Updated postlicensure surveillance of the meningococcal C conjugate vaccine in England and Wales: effectiveness, validation of serological correlates of protection, and modeling predictions of the duration of herd immunity](#). *Clin Vaccine Immunol*. 2010;17:840-7.
35. de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van Derende A. [Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands](#). *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:79-80.
36. de Voer RM, Mollema L, Schepp RM, de Greeff SC, van Gageldonk PG, de Melker HE, et al. [Immunity against Neisseria meningitidis serogroup C in the Dutch population before and after introduction of the meningococcal c conjugate vaccine](#). *PLoS One*. 2010;5:e12144.
37. de Voer RM, van der Klis FR, Niers LE, Rijkers GT, Berbers GA. [Absence of Neisseria meningitidis serogroup C-specific antibodies during the first year of life in the Netherlands: an age group at risk?](#) *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16:1521-3.
38. Kafetzis DA, Stamboulidis KN, Tzanakaki G, Kourea Kremastinou J, Skevaki CL, Konstantopoulos A, et al. [Meningococcal group C disease in Greece during 1993-2006: the impact of an unofficial single-dose vaccination scheme adopted by most paediatricians](#). *Clin Microbiol Infect*. 2007;13:550-2.
39. Trotter CL, Ramsay ME. [Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccines](#). *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31:101-7.
40. Larrauri A, Cano R, García M, Mateo S. [Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain](#). *Vaccine*. 2005;23:4097-100.
41. De Wals P, Deceuninck G, Boulianne N, De Serres G. [Effectiveness of a mass immunization campaign using serogroup C meningococcal conjugate vaccine](#). *JAMA*. 2004;292:2491-4.
42. Perrett KP, Winter AP, Kibwana E, Jin C, John TM, Yu LM, et al. [Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999-2000 and response to a booster: a phase 4 clinical trial](#). *Clin Infect Dis*. 2010;50:1601-10.
43. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L, Moore CE, et al. [Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study](#). *BMJ*. 2008;336:1487-91.
44. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [Updated recommendations for use of meningococcal conjugate vaccines: Advisory Committee on Immunization Practices \(ACIP\), 2010](#). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:72-6.
45. 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*. 2009;35:1-40.
46. De Wals P, Deceuninck G, Lefebvre B, Boulianne N, De Serres G. [Effectiveness of serogroup C meningococcal conjugate vaccine: a 7-year follow-up in Quebec, Canada](#). *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30:566-9.

Correspondência:

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi
 Alameda dos Indígenas, 228
 CEP 04059-060 - São Paulo, SP
 Tel.: (11) 3053.3005
 Fax: (11) 5594.7579
 E-mail: masafadi@uol.com.br