

**COORDENAÇÃO DOS INSTITUTOS DE PESQUISA
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA
“PROF. ALEXANDRE VRANJAC”**

VACINA CONTRA O MENINGOCOCO B e C

1. INTRODUÇÃO

Desde 1980, após a epidemia de doença meningocócica pelos sorogrupos A e C ocorrida na década de 70, a grande São Paulo vinha apresentando coeficientes de incidência anuais considerados endêmicos de 1,0 a 2,0 casos/100.000 habitantes, porém com prevalência do sorogrupo B.

A partir de fevereiro de 1988 os níveis de incidência ultrapassaram os limites endêmicos, atingindo 4,0 casos/100.000 habitantes representados por 668 casos/ano; em 1989 a situação agravou-se com a ocorrência de 803 casos e coeficiente de 5,0. Reconheceu-se então uma epidemia de doença meningocócica na Grande São Paulo, causada pelo meningococo B:4:P1,15 do mesmo clone epidêmico das epidemias ocorridas na Noruega (década de 70), Chile e Cuba (início da década de 80).

Naquela época, no Congresso Internacional sobre Neisseria, realizado em novembro de 1988, nos Estados Unidos/Atlanta, foi comunicado o resultado de um amplo estudo sobre a eficácia de uma vacina do sorogrupo B, desenvolvida por pesquisadores do Centro Nacional de Biopreparados de Cuba.

No primeiro estudo de eficácia realizado em Cuba, 106.234 escolares na faixa etária de 10 a 14 anos foram vacinados. Esses estudantes eram matriculados em 197 escolas selecionadas aleatoriamente entre as sete províncias de maior incidência da doença, 52.962 foram vacinadas e 53.272 receberam placebo. A eficácia vacinal encontrada foi de 83% (Intervalo de Confiança (IC) 95%, 42% a 95%)

Em outro estudo realizado na província de Ciego de Ávila, foram vacinados 133.600 habitantes, na faixa etária de seis meses a 24 anos. A eficácia vacinal por faixa etária foram as seguintes:

- < 12 meses: 100%.
- 1 a 5 anos: 99,9% (IC 95%, 99,8% a 99,9%).
- 6 a 9 anos: 92,7% (IC 95%, 72,1% a 98,1%).
- 10 a 14 anos: 87,8% (IC95%, 73,9% a 94,3%).
- 15 a 24 anos: 95% (IC95%, 85,7% a 98,2%).
- eficácia geral para faixa etária de seis meses a 24 anos: 94,3% (IC95%, 92,0% a 96,0%).

Frente aos animadores resultados dos estudos de eficácia dessa vacina em Cuba, e considerando o avanço da epidemia pelo meningococo B, a Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, e posteriormente o Ministério da Saúde, indicaram a vacina cubana contra o meningococo do sorogrupo B (Vamengoc-BC) como uma das medidas de controle das epidemias registradas na grande São Paulo e em outras cidades como Aracajú, Flórianópolis, Blumenau, Joinville, Vitória e Rio Janeiro.

2. RESULTADOS

No Estado de São Paulo, a vacina cubana foi administrada em 1989 e 1990, para todas as crianças na faixa etária de três meses a seis anos de idade residentes na grande São Paulo. O esquema de vacinação consistia na aplicação de duas doses com intervalo de seis a oito semanas e foram vacinadas cerca de 2.400.000 crianças, obtendo-se uma cobertura vacinal de 92%.

2.1. IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO

Após a campanha de vacinação, apesar das elevadas coberturas vacinais alcançadas, não foi observado impacto epidemiológico, ou seja, queda do coeficiente de incidência. Nas crianças na faixa etária de um a seis anos os coeficientes de incidência nos últimos seis meses antes e após a campanha de vacinação, foram de 2,07/100.000 habitantes e 2,30/100.000 habitantes, respectivamente.

2.2. ESTUDO DE CASO CONTROLE PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA VACINA CONTRA O MENINGOCOCO DO SOROGRUPO B, GRANDE SÃO PAULO (1).

No período de junho de 1.990 a junho de 1.991, foram estudados 112 pacientes e 409 controles, na faixa etária de três a 83 meses. Os resultados foram diferentes de acordo com a faixa etária:

- em menores de 24 meses não houve qualquer evidência de proteção : - 37% (IC 95%, <-100% a 73%),
- 24 a 47 meses proteção de 47% (IC 95%, - 72% a 84%),
- 48 meses ou mais, proteção de 74% (IC 95%, 16 a 92%).

Esses dados sugerem que a efetividade dessa vacina varia com a faixa etária. com melhor proteção nas crianças maiores de quatro anos de idade. E nos menores de 47 meses, como os intervalos de confiança incluem o zero, não se evidenciou proteção.

2.3. ESTUDO DE CASO CONTROLE PARA AVALIAÇÃO DA EFETIVIDADE DA VACINA CONTRA O MENINGOCOCO DO SOROGRUPO B, RIO DE JANEIRO E MUNICÍPIO DO RIO DE JANEIRO (2)

No período de setembro de 1990 a agosto de 1991, foram estudados 157 pacientes e 279 controles na faixa etária de seis meses a 9 anos de idade. Nesse estudo também foram observados resultados diferentes de acordo com a faixa etária:

- para o Estado do Rio de Janeiro:
 - ❑ seis a 23 meses proteção de 41% (IC 95%, -96% a 82%),
 - ❑ 24 a 47 meses proteção de 14% (IC 95%, -165% a 72%),
 - ❑ 48 meses ou mais, proteção de 71% (IC95%, 34% a 87%).
- para o Município do Rio de Janeiro:
 - ❑ seis a 23 meses proteção de 47% (IC 95%, <-100% a 80%),
 - ❑ 24 a 47 meses proteção de 69% (IC 95%, -45% a 94%).
 - ❑ e para as crianças acima de 48 meses proteção de 82% (IC 95%, 40% a 95%).

Esse estudo apresenta resultados semelhantes aos observados em São Paulo, ou seja, sugere melhor proteção nas crianças maiores de quatro anos de idade. E nos menores de quatro, como apresentam intervalos de confiança incluindo o zero, não se evidenciou proteção.

2.4. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE POR ANTICORPOS BACTERICIDAS APÓS A APLICAÇÃO DA VACINA CONTRA O MENINGOCOCO B, EM CRIANÇAS BRASILEIRAS (3)

Nesse estudo realizado em crianças na faixa etária de três a 83 meses, residentes no município de São Paulo, observou-se que a resposta imune avaliada por anticorpos bactericidas, foi compatível com os resultados de estudo caso-controle.

Foi observado aumento significativo do título de anticorpos bactericidas (quatro vezes) em 22% (27/122) das crianças entre três-23 meses, 45% (20/44) das crianças entre 24 a 47 meses e 52% (23/44) das crianças entre 48 a 83 meses de idade.

2.5. AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE POR ANTICORPOS BACTERICIDAS APÓS A APLICAÇÃO DE VACINAS CONTRA O MENINGOCOCO B, SANTIAGO-CHILE (4) E ISLÂNDIA (5).

Em Santiago foi realizado um estudo controlado, randômico e duplo-cego, comparando-se duas vacinas contra o meningococo B, uma produzida em Cuba (Vamengoc-BC) e a outra na Noruega. Foram administradas três doses com intervalo de dois meses, em 543 pessoas: 187 crianças menores de um ano, 183 na faixa etária entre dois e quatro anos e 173 pessoas entre 17 e 30 anos.

Comparando-se as duas vacinas após a administração de três doses, não foi observada diferença entre lactentes e pré-escolares. Apenas 9,6% dos lactentes e 30,6% dos pré-escolares que receberam a vacina cubana e 11,5% dos lactentes e 34,5% dos pré-escolares vacinados com a norueguesa apresentaram aumento significativo dos anticorpos bactericidas. Entre os adultos, foi observado aumento de anticorpos bactericidas em apenas 36,5% das pessoas que receberam a vacina cubana e em 60% das vacinadas com a norueguesa.

Apesar de observarmos, que os melhores resultados foram obtidos em adultos após a administração da vacina norueguesa, a proporção de pessoas com aumento significativo de anticorpos bactericidas ainda foi baixa.

Em outro estudo semelhante realizado na Islândia, comparando-se as mesmas vacinas, mas utilizando intervalos diferentes entre as doses, 408 pessoas na faixa etária entre 15 a 20 anos foram vacinadas com duas (0 e seis semanas), ou três doses (0, seis semanas e 10 meses).

Entre as vacinadas com duas doses verificou-se aumento significativo de anticorpos bactericidas em apenas 15% das pessoas que receberam a vacina cubana e em 47% com o produto norueguês. E entre as vacinadas com três doses, observou-se aumento significativo em 44% e 84% para as vacinadas com a vacina cubana e a norueguesa respectivamente. Apesar de observarmos melhores resultados de imunogenicidade com a vacina norueguesa, para uma melhor avaliação desse produto ainda é necessário a realização de estudos de eficácia.

2.6. AVALIAÇÃO DA IMUNOGENICIDADE PARA O SOROGRUPO C APÓS ADMINISTRAÇÃO DA VACINA CONTRA O MENINGOCOCO BC EM CRIANÇAS BRASILEIRAS (6).

Neste estudo realizado no Estado de São Paulo (município de São João da Boa Vista) e no Estado do Amapá (Macapá), verificou-se que após a administração de duas doses da vacina cubana, com intervalo de seis a oito semanas, os níveis de anticorpos IgG antipolissacáride (acima de 2 mg/ml) para o sorogrupo C, foram semelhantes aos obtidos após a aplicação das vacinas polissacarídicas que já vem sendo utilizadas no Brasil já há alguns anos. Embora possivelmente, os

mesmos resultados sejam obtidos após a administração de apenas uma dose dessa vacina, é necessário a realização de estudos para avaliação dessa resposta.

Apesar da imunogenicidade demonstrada pela vacina cubana para o meningococo do sorogrupo C, recomendamos em situações de epidemia por esse sorogrupo, manter a utilização das vacinas polissacarídicas já utilizadas, considerando-se que comprovadamente resultados já são atingidos após a aplicação de apenas uma dose e os custos da vacina cubana são mais elevados.

3. RECOMENDAÇÕES.

- os estudos realizados com a administração da vacina cubana nos menores de quatro anos de idade, frequentemente grupo de maior risco para aquisição dessa doença, não apresentaram evidências significativas de proteção. Portanto, essa vacina não deve ser recomendada como medida profilática da doença meningocócica do sorogrupo B, para as crianças menores de quatro anos.

- para as pessoas maiores de quatro anos de idade, apesar dos trabalhos apresentarem melhores resultados, os dados disponíveis ainda são insuficientes para uma recomendação geral sobre o seu uso. Em situações de epidemia pelo sorogrupo B, a sua eventual utilização deverá ser analisada cuidadosamente caso a caso.

- a imunogenicidade contra o sorogrupo C foi demonstrada após a administração de duas doses da vacina cubana. Recomendamos, em situações de epidemia por esse sorogrupo, manter a utilização das vacinas polissacarídicas tradicionais, uma vez que a proteção já é obtida após a administração de apenas uma dose.

- é fundamental a realização de novos estudos de eficácia com amostras representativas, capazes também de avaliar número de doses e intervalos adequados, duração da imunidade e eventos adversos, para ampliar e aprofundar os conhecimentos sobre essa vacina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moraes JC, Camargo MMC, Perkins BA, Hidalgo NTR, Barbosa HA, Sacchi CT, Gral IML, Gattas VL, Vasconcelos HG, Plikaytis BD, Wenger JD, Broome CV. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in São Paulo, Brasil. *Lancet* 1992;340:1074-8.
2. Noronha CP, Struchiner CJ, Halloran ME. Assessment of the direct effectiveness of BC meningococcal vaccine in Rio de Janeiro, Brazil: a case control study. *Int J Epidemiol* 1995;24:1050-7.
3. Milagres LG, Ramos SR, Sachi CT, Melles CEA, Vieira VSD, Sato HK, Brito GS, Moraes JC, Frascch CE. Immune response of Brazilian children to *Neisseria meningitidis* serogroup B outer membrane protein vaccine: comparison with efficacy. *Infect Immun* 1994;62:4419-24.
4. PAHO. Immunogenicity and reactogenicity of two outer membrane protein-based anti-meningococcal serogroup B vaccines in Santiago, Chile. Final report. Washington D.C.19-20 June 1995.
5. Perkins BA, Jonsdottir K, Briem H, Griffiths E, Plikaytis BD, Hoiby EA, Rosenqvist E, Holst J, Nokleby H, Sotolongo F, Sierra G, Campa HC, Carlone GM, Williams D, Dykes J, Kapczynski D, Tikhomirov E, Wenger JD, Broome CV. Immunogenicity of two efficacious outer membrane protein based serogroup B meningococcal vaccines among young adults in Iceland. *J Infect Dis* 1988;177:683-91.
6. Milagres LG, Lemos APS, Meles CEA, Silva EL, Ferreira LHML, Souza JAM, Carlone GM. Antibody response after immunization of Brazilian children with serogroup C meningococcal polysaccharide noncovalently complexed with outer membrane proteins. *Braz J Med Biol Res* 1995;28:981-9.

COMISSÃO PERMANENTE DE ACESSORAMENTO EM IMUNIZAÇÕES
CENTRO DE VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA PROF. ALEXANDRE VRANJAC

JUNHO/1999