

## Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations

*Vacinas meningocócicas conjugadas: eficácia e novas combinações*

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi<sup>1</sup>, Analíria Pimentel Barros<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** A doença meningocócica é, ainda hoje, um sério problema de saúde pública, estando associada a elevadas taxas de morbidade e letalidade no mundo e, em especial, no Brasil. Além de discutir as recentes mudanças na epidemiologia da doença meningocócica no mundo, analisamos o desenvolvimento e o impacto das novas vacinas conjugadas na prevenção da doença meningocócica, com ênfase nas diferentes estratégias de imunização utilizadas com essas vacinas.

**Fontes dos dados:** Foram pesquisadas as bases de dados MEDLINE no período de 1996 a 2006, com destaque para artigos de revisão, ensaios clínicos e epidemiológicos. Também foi realizada busca de informações nos portais do Centro de Controle de Doenças, Ministério da Saúde do Brasil e Centro de Vigilância Epidemiológica do Estado de São Paulo.

**Síntese dos dados:** Cinco sorogrupos (A, B, C, W135 e Y) respondem por virtualmente todos os casos da doença no mundo, com marcantes diferenças regionais e temporais. As novas vacinas conjugadas contra o meningococo C apresentam inequívocas vantagens em relação às vacinas polissacarídicas. Induzem uma resposta de anticorpos mais eficiente e duradoura, propiciando memória imunológica e redução da incidência de portadores. Os resultados imediatos da introdução dessas vacinas nos programas de imunização foram animadores, com dramática redução da incidência de doença, inclusive em não-vacinados (imunidade de rebanho). Entretanto, recentemente constatou-se perda da eficácia após alguns anos da aplicação da vacina, especialmente entre os lactentes vacinados.

**Conclusões:** A perda de efetividade das vacinas conjugadas contra o meningococo C, observada após alguns anos da imunização de lactentes jovens, justifica a mudança dos esquemas de vacinação, com a incorporação de uma dose de reforço entre 12 e 18 meses de idade para garantir uma proteção mais duradoura. O recente licenciamento da vacina quadrivalente meningocócica conjugada representa, enfim, a real possibilidade de uma proteção mais abrangente contra a doença meningocócica, restando ainda a necessidade de se desenvolver uma vacina eficaz contra o meningococo B.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S35-44: Neisseria meningitidis, doença meningocócica, vacinas meningocócicas conjugadas.*

### Abstract

**Objective:** Meningococcal disease continues to be a serious public health concern, being associated with high morbidity and mortality rates worldwide, particularly in Brazil. In addition to discussing recent changes in the global epidemiology of meningococcal disease, we also analyze the development and impact of new conjugate vaccines on the prevention of meningococcal disease, with emphasis on the different immunization strategies implemented with these vaccines.

**Sources of data:** MEDLINE databases were searched from 1996 to 2006, with emphasis on review articles, clinical trials and epidemiological studies. Information was also sought on the Centers for Disease Control and Prevention, Brazilian Ministry of Health and São Paulo state Epidemiological Surveillance Center websites.

**Summary of the findings:** Five serogroups (A, B, C, W135 and Y) are responsible for virtually all cases of the disease worldwide, with marked regional and temporal differences. The new meningococcal serogroup C conjugate vaccines (MCC) offer unmistakable advantages over polysaccharide vaccines. MCC vaccines generate a more efficient and long-lasting antibody response, inducing immunologic memory and reduction of nasopharyngeal carriage. The immediate results of introducing these vaccines into immunization programs have been encouraging, with a dramatic reduction in the incidence of serogroup C disease, not only in vaccinated, but also in unvaccinated individuals (herd immunity). However, concerns have arisen regarding the long term effectiveness of these vaccines, especially for infants vaccinated in the routine schedule.

**Conclusions:** The reported waning of efficacy more than 1 year after routine infant immunization supports alternative schedules incorporating a booster dose of MCC vaccine given at 12-18 months of age, in order to maintain long-term protection. The recent licensure of the tetravalent meningococcal conjugate vaccine represents, at last, a real possibility of a broader protection against meningococcal disease, although the need to develop an effective vaccine against serogroup B remains.

*J Pediatr (Rio J). 2006;82(3 Supl):S35-44: Neisseria meningitidis, meningococcal disease, conjugate meningococcal vaccines.*

1. Professor assistente, Faculdade de Ciências Médicas, Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP. Membro, Comissão Permanente de Assessoramento em Imunizações, Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, São Paulo, SP. Coordenador, Serviço de Infectologia Pediátrica, Hospital São Luiz, São Paulo, SP.
2. Mestre. Professora adjunta, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade de Pernambuco, Recife, PE. Membro, Departamento de Infectologia Pediátrica, Sociedade Brasileira de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ. Presidente, Departamento de Infectologia, Sociedade de Pediatria de Pernambuco, Recife, PE.

**Como citar este artigo:** Sáfadi MA, Barros AP. Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(3 Supl):S35-44.

### Introdução

Poucas doenças têm tanto poder de causar pânico entre a população como a doença meningocócica, principalmente pela sua evolução muito rápida e, em algumas situações, pela sua gravidade e letalidade, assim como pelo seu potencial caráter epidêmico. Aproximadamente 500.000 casos de doença meningocócica invasiva ocorrem todo ano no mundo, deixando cerca de 60.000 pacientes com sequelas permanentes e resultando em mais de 50.000 mortes<sup>1,2</sup>. Dessa maneira, assume fundamental importância a possi-

bilidade de prevenção dessa infecção através de vacinas. Motivados pelo aumento das taxas de incidência de doença meningocócica causada pelo sorogrupo C, alguns países introduziram em seu calendário de rotina as novas vacinas conjugadas contra o meningococo C, levando a uma redução significativa na incidência de doença no período imediato à sua introdução<sup>3</sup>. Entretanto, passados alguns anos, o registro de casos de doença meningocócica em crianças vacinadas levantou algumas dúvidas sobre a duração da eficácia protetora dessas vacinas em lactentes vacinados nos primeiros meses de vida<sup>4</sup>. Neste artigo, apresentamos um resumo das tendências epidemiológicas da doença meningocócica no mundo e discutimos o impacto da introdução das novas vacinas meningocócicas conjugadas em vários países e a perspectiva em relação às futuras estratégias de prevenção da doença meningocócica.

### Epidemiologia mundial da doença meningocócica

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, 29E. Os sorogrupos A, B, C, Y e W135 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 (OMP) PorB e PorA, respectivamente<sup>5</sup>.

A infecção invasiva pela *N. 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 observada<sup>6</sup>. A denominação doença meningocócica torna-se apropriada nesse contexto, sendo adotada internacionalmente<sup>7</sup>. A distribuição dos pacientes pelo sexo mostra um leve predomínio da doença em pacientes do sexo masculino. Observa-se, ainda, uma variação sazonal na doença, com o maior percentual de casos ocorrendo no inverno<sup>8</sup>.

A doença meningocócica acomete indivíduos de todas as faixas etárias, porém apresenta uma maior incidência em crianças menores de 5 anos, especialmente em lactentes entre 3 e 12 meses<sup>9,10</sup>. Durante epidemias, observam-se mudanças nas faixas etárias afetadas, com aumento dos casos entre adolescentes e adultos jovens<sup>11</sup>. A maior incidência de doença em lactentes, a partir dos 3 meses de idade, está relacionada à queda dos títulos de anticorpos maternos, adquiridos passivamente durante a gestação<sup>5</sup>. A partir dos 12 meses, a criança desenvolve imunidade adquirida naturalmente, ocorrendo aumento dos títulos de anticorpos protetores e, conseqüentemente, queda nas taxas de incidência. Um segundo pico de incidência pode ser observado, em algumas populações, entre os adolescentes e adultos jovens, provavelmente resultante do aumento no risco de transmissão da doença, especialmente observado em estudantes que residiam em alojamentos universitários<sup>9</sup>. É importante ressaltar que, ao contrário do observado nos EUA e em alguns países da Europa, em nosso meio não temos observado maior incidência de doença em adolescentes e adultos jovens<sup>12</sup> (Tabela 1).

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 africano, 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, têm sido reportados surtos de doença meningocócica causados pelo sorogrupo W135 em peregrinos muçulmanos na Arábia Saudita e também em países do cinturão africano<sup>13</sup>.

Em países desenvolvidos, como os EUA e a Europa, a ocorrência de doença é geralmente endêmica. Na Europa, mais de 95% dos casos são atribuídos aos sorogrupos B e C. Elevada proporção de casos atribuídos ao sorogrupo B é verificada na Noruega, Alemanha, Dinamarca e Holanda, enquanto na Espanha, Grécia, Eslováquia, República Checa, Irlanda e Reino Unido, observou-se, a partir do final da década de 1990, um aumento proporcional de casos atribu-

**Tabela 1** - Coeficientes de incidência (por 100.000 habitantes) de doença meningocócica, segundo faixa etária (estado de São Paulo, 2000-2005)

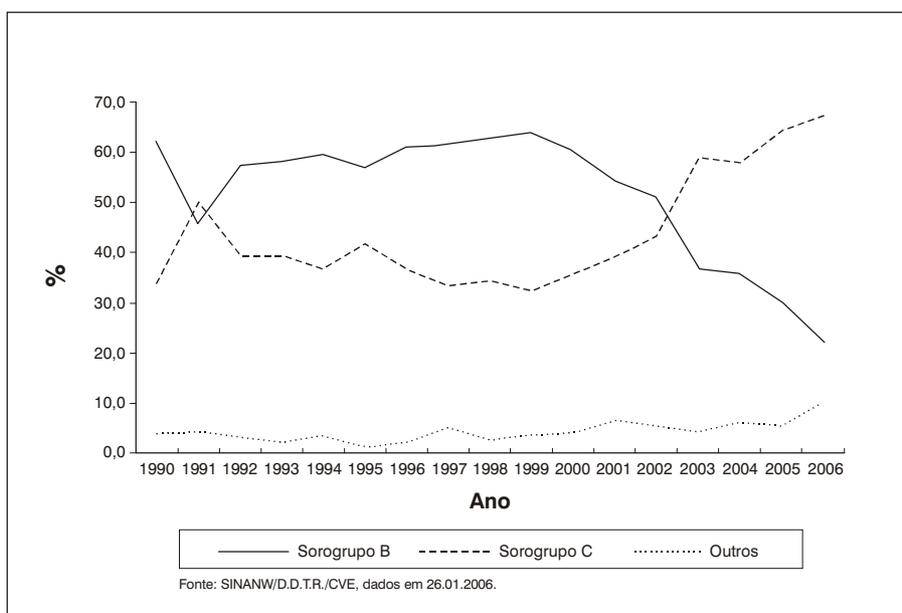
| Faixa etária (anos) | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 |
|---------------------|------|------|------|------|------|------|
| < 1                 | 55,9 | 44,4 | 34,2 | 31,6 | 38,3 | 29,0 |
| 1-4                 | 23,3 | 14,6 | 14,3 | 12,6 | 14,4 | 12,4 |
| 5-9                 | 8,6  | 5,8  | 6,4  | 4,3  | 6,1  | 5,7  |
| 10-14               | 3,1  | 2,5  | 3,0  | 2,4  | 2,9  | 2,5  |
| 15-19               | 2,4  | 2,0  | 1,6  | 1,4  | 1,9  | 1,7  |
| 20-39               | 1,3  | 1,0  | 1,0  | 1,0  | 1,2  | 1,0  |
| > 40                | 0,8  | 0,6  | 0,8  | 0,7  | 0,7  | 0,8  |

Fonte: Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE)<sup>12</sup>.

idos ao sorogrupo C<sup>14,15</sup>. Nos EUA, os coeficientes de incidência de doença meningocócica vêm se mantendo estáveis nos últimos anos (aproximadamente 1 caso por 100.000 habitantes), sendo o sorogrupo B o principal responsável por doença endêmica e o sorogrupo C relacionado a surtos em adolescentes e adultos jovens. Aumento na proporção de casos devidos ao sorogrupo Y foi observado na última década, principalmente em adultos e em idosos<sup>13,16</sup>. A Nova Zelândia, desde 1991, enfrenta uma situação epidêmica causada pelo meningococo B (cepa B:4:P1.7-2,4) registrando, entre 1991 e 2004, um total de 5.300 casos de doença meningocócica com 215 óbitos, com taxas de incidência de até 14 casos por 100.000 habitantes em 2003. Nesse período, cerca de 80% dos casos foram atribuídos à cepa epidêmica<sup>17</sup>. A Nova Zelândia iniciou, em 2004, um programa de vacinação em massa de crianças e adolescentes menores de 19 anos com uma vacina de proteína vesicular externa de membrana (OMV) feita especificamente para a cepa epidêmica, através de parceria entre o governo da Nova Zelândia, o Instituto Norueguês de Saúde Pública e o Laboratório Chiron®. São características peculiares das epidemias causadas pelo meningococo B a sua evolução insidiosa e a prolongada duração, às vezes de mais de 10 anos<sup>18</sup>.

O Brasil registrou, na década de 1970, a maior epidemia de doença meningocócica do país, com o epicentro em São Paulo e caracterizada pela sobreposição de duas ondas epidêmicas, a primeira provocada pelo meningococo C, com início em abril de 1971, e a segunda pelo

meningococo A, iniciada em abril de 1974, sem que a incidência de casos relacionados ao meningococo C tivesse retornado aos valores endêmicos. A taxa de incidência que era de 2,1 casos por 100 mil habitantes em 1970, chegando a atingir a marca de 179 casos por 100.000 habitantes em 1974. A epidemia permitiu a primeira grande experiência com o uso das vacinas polissacarídicas A e C em larga escala, resultando no controle da epidemia a partir de 1975<sup>19</sup>. A década de 1980 iniciou-se com uma baixa incidência da doença (1 caso/100.000 habitantes), com o sorogrupo B tornando-se prevalente sobre o C e praticamente não se registrando mais casos do sorogrupo A. A partir de 1987, registrou-se um aumento no número de casos, com epidemias atribuídas ao sorogrupo B em vários locais do país. Esse crescimento atingiu o ápice em 1996, com registro de 7.104 casos (4,5 casos/100.000 habitantes), em grande parte decorrente de surtos localizados em grandes cidades, como São Paulo e Rio de Janeiro. Entretanto, a partir do ano de 2002, registrou-se um aumento na proporção de casos atribuídos ao sorogrupo C, mostrando uma tendência de crescimento percentual desse sorogrupo em algumas regiões do país, como, por exemplo, no estado de São Paulo, onde foi responsável, em 2005, por 63% dos casos identificados de doença meningocócica, com o sorogrupo B respondendo por 32% dos casos e outros sorogrupos por 5% (Figura 1). A letalidade da doença em nosso meio, infelizmente, ainda é bastante elevada, situando-se em torno de 18 a 20% nos últimos anos<sup>12,20</sup>.



**Figura 1 -** Doença meningocócica: distribuição percentual por sorogrupo (estado de São Paulo, 1990-2005). Fonte: Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE)<sup>12</sup>

### Desenvolvimento de vacinas conjugadas

As vacinas polissacarídicas atualmente disponíveis oferecem proteção para os sorogrupos A, C, W135 e Y. 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 nos pacientes 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 subseqüentes. Isso faz com que essas vacinas polissacarídicas não sejam usadas de maneira rotineira, estando indicadas apenas para grupos de alto risco ou em presença de surtos ou epidemias<sup>21,22</sup>.

A conjugação dos polissacarídeos às proteínas carreadoras (toxina diftérica mutante atóxica [CRM197] ou o toxóide tetânico) muda a natureza da resposta antipolissacarídica para uma resposta T dependente. As células B, ao reconhecerem o polissacarídeo, processam o carreador protéico conjugado e apresentam os epítopos peptídicos às células T-CD4+. Esse complexo antigênico induz a produção de níveis elevados de anticorpos, inclusive em lactentes jovens, maior avidéz dos anticorpos e maior atividade bactericida sérica. Induzem, ainda, a 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 em nasofaringe, diminuindo o número de portadores entre os vacinados e a transmissão da doença na população (imunidade de rebanho)<sup>5,23-29</sup>.

As primeiras vacinas conjugadas, desenvolvidas na década de 1980, continham os oligossacarídeos capsulares dos meningococos A e C conjugados à toxina mutante diftérica – CRM197. Os primeiros estudos com essas vacinas comprovaram a presença de boa imunogenicidade, indução de memória imunológica e aceitável perfil de segurança<sup>30-32</sup>. Entretanto, a baixa prevalência de doença meningocócica causada pelo sorogrupo A em países desenvolvidos direcionou o desenvolvimento de vacinas conjugadas meningocócicas para controlar a doença causada pelo sorogrupo C. Assim, foi desenvolvida uma vacina meningocócica monovalente conjugada contra o meningococo C contendo um polissacarídeo com um grupo acetil, conjugado à toxina mutante diftérica (MCC-CRM197 - Meningitec<sup>®</sup> – Laboratório Wyeth, e Menjugate<sup>®</sup> – Laboratório Chiron). Essas vacinas mostraram-se imunogênicas em lactentes, pré-escolares, crianças maiores, adolescentes e adultos<sup>24-29</sup>.

Posteriormente, estudos de caracterização antigênica dos meningococos constataram que cerca de 12% das cepas de meningococos do sorogrupo C causadores de doença não continham em sua cápsula polissacarídica o radical O-acetil<sup>33</sup>. Esse achado sugeriu a possibilidade de que a resposta imune, baseada fundamentalmente em anticorpos grupo-específicos<sup>34</sup>, produzida pelas vacinas que utilizavam polissacarídeos com o radical O-acetilado

pudesse ser ineficaz contra cepas sem o radical O-acetil. Foi, então, desenvolvida uma vacina que utiliza um polissacarídeo de-O-acetilado conjugado ao toxóide tetânico (MCC-TT- Neisvac-C<sup>®</sup> – Laboratório Baxter). Essa vacina de-O-acetilada induz a produção de anticorpos direcionados contra haptenos presentes tanto nas cepas de meningococo com – como naquelas sem – o radical acetil, gerando, assim, uma resposta mais abrangente e maiores títulos de anticorpos bactericidas séricos (SBA)<sup>35-38</sup>.

O esquema de imunização de rotina atualmente licenciado no Brasil para as vacinas meningocócicas conjugadas à toxina mutante diftérica (MCC-CRM197 – Meningitec<sup>®</sup> e Menjugate<sup>®</sup>) é de três doses, a partir dos 2 meses de idade, com intervalo mínimo de 1 mês entre as doses e para a vacina meningocócica conjugada ao toxóide tetânico (MCC-TT – Neisvac-C<sup>®</sup>) é de duas doses, a partir dos 2 meses, com intervalo mínimo de 2 meses entre as doses. Para crianças acima de 1 ano de idade, adolescentes e adultos, qualquer uma das vacinas deverá ser usada em dose única.

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<sup>5,38</sup>. 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  $\geq 4$  usando complemento humano, obtido a partir dos clássicos estudos realizados pelo Dr. Goldschneider em recrutas norte-americanos na década de 1960<sup>39</sup>. Em decorrência da indisponibilidade de quantidades suficientes de complemento humano, os laboratórios o substituíram por complemento de filhotes de coelho. Apesar de os títulos SBA usando complemento de coelho não corresponderem com exatidão aos títulos SBA com complemento humano, admite-se que os títulos SBA  $\geq 8$ , quando se usa complemento obtido de filhotes de coelho, seriam correlacionados à proteção<sup>40,41</sup>. Uma maneira adicional de se verificar a presença de imunidade é a constatação de aumento de pelo menos quatro vezes nos títulos de anticorpos após a vacina. A presença de memória imunológica é um elemento fundamental na indução de proteção com essas vacinas, podendo ser constatada através da substancial resposta de anticorpos ocorrida após o desafio com uma dose de vacina polissacarídica e do aumento nos índices de avidéz dos anticorpos com o passar do tempo, indicando presença de resposta mediada pelas células T<sup>5</sup>. Durante os estudos pré e pós-licenciamento, foram demonstradas excelente imunogenicidade e presença de memória imunológica associadas às três vacinas conjugadas disponíveis<sup>24-29,35-38</sup>.

Os estudos de fase I e II demonstraram que as vacinas MCC tinham um perfil de reatogenicidade comparável ao observado com as outras vacinas do calendário de rotina. Caracterizavam-se principalmente por reações locais, como edema e hiperemia no local da aplicação da vacina e reações sistêmicas, como irritabilidade, febre, cefaléia, vômitos e mialgia<sup>25,27,28,35,36</sup>. Após a sua introdução no programa de

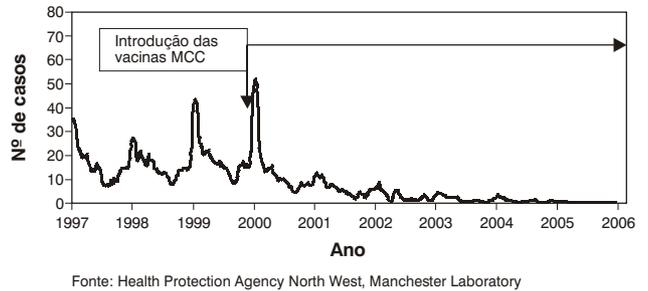
imunização do Reino Unido, foram criados sistemas passivos e ativos de vigilância para detecção de eventos adversos associados às vacinas MCC. Entre 2.800 lactentes vacinados e submetidos à vigilância ativa, foram detectados quatro eventos adversos considerados sérios (hipotonia, choro incontrolável, agitação e exantema maculopapular)<sup>42</sup>. No sistema de vigilância passiva, após cerca de 18 milhões de doses administradas isolada ou concomitantemente a outras vacinas, observou-se uma incidência de convulsões de 1 caso para cada 60.000 doses e de reações anafiláticas de 1 caso para cada 500.000 doses, sem relato de óbitos associados<sup>43</sup>. Em estudo observacional realizado em nosso meio, acompanhamos, por um período de até 30 dias, 151 crianças que receberam a vacina meningocócica conjugada à toxina mutante diftérica, sendo possível constatar que a vacina foi bem tolerada, com poucos eventos adversos, caracterizados basicamente por febre (14%) e irritabilidade (7%) nos lactentes menores de 1 ano e reações locais (25%) nos maiores de 1 ano. Não registramos, no estudo, nenhum evento adverso considerado sério<sup>44</sup>.

Em relação às possíveis interações com outras vacinas administradas concomitantemente ou combinadas, evidências crescentes apontam para a possibilidade de diminuição da resposta imune para o meningococo C quando as vacinas meningocócicas, conjugadas tanto ao toxóide tetânico como à toxina mutante diftérica, são administradas ao mesmo tempo que a vacina pneumocócica conjugada heptavalente ou que as vacinas combinadas acelulares<sup>45-47</sup>.

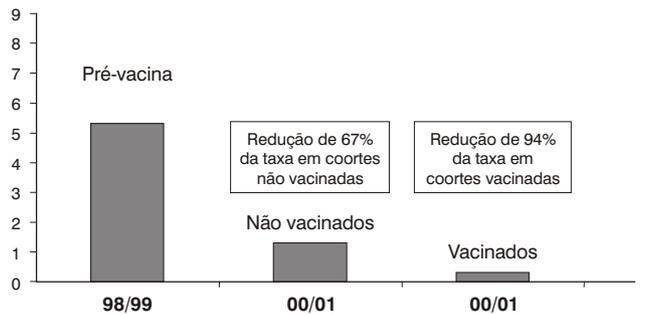
**Experiência européia com imunização em massa da população com a vacina conjugada contra o meningococo C**

O primeiro local a introduzir a vacina conjugada como rotina no calendário foi o Reino Unido, a partir de 1999, vacinando, em menos de 1 ano, mais de 15.000.000 de pessoas menores de 17 anos<sup>3</sup>. 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 (Figura 2). A eficácia calculada da vacina foi de até 97% em adolescentes e de 92% em pré-escolares que receberam uma dose 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 2001<sup>48</sup>. Verificou-se expressiva redução da incidência de doença meningocócica até mesmo em grupos etários não vacinados, demonstrando que, aparentemente, 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 nasofaringe<sup>49</sup> (Figura 3). Posteriormente, outros países da Europa, como a Espanha e a Irlanda, também realizaram campanhas de imunização em massa e incorporaram a vacina no calendário de rotina aos 2, 4 e 6 meses de idade. A Holanda e a Bélgica adotaram uma estratégia alternativa, incorporando a vacina em dose única, entre os 12 e os 14 meses de idade, no calendário vacinal de rotina.

O sucesso obtido no Reino Unido foi também verificado nesses outros países, onde se observaram reduções significativas na incidência de doença meningocócica causada pelo sorogrupo C<sup>38</sup>.



Fonte: Health Protection Agency North West, Manchester Laboratory  
**Figura 2** - Casos de doença meningocócica C reportados no Reino Unido (1997-2006). Adaptado de Southern et al.<sup>46</sup>



**Figura 3** - Incidência de doença meningocócica C em menores de 18 anos antes e após a campanha de imunização no Reino Unido. Adaptado de Ramsay et al.<sup>49</sup>

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 após a introdução das vacinas conjugadas<sup>50</sup>. 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 da introdução da vacina conjugada exercer pressão imune na população de meningococos, resultando em substituição por outro sorogrupo, por exemplo o B, para o qual não existem vacinas efetivas. Até o momento, dados de vigilância no Reino Unido mostraram que paralelamente à queda da incidência de doença meningocócica causada

pelo sorogrupo C, não se observou aumento no número absoluto de casos causados pelo sorogrupo B<sup>51</sup>. Entretanto, merece atenção o fenômeno recentemente observado na Espanha, quando, após a introdução da vacina conjugada contra o sorogrupo C, foi verificado um surto causado pelo meningococo B do clone ST11, que era associado predominantemente ao sorogrupo C, levantando a suspeita da possibilidade de ocorrência de alteração capsular associada à imunização em massa<sup>52</sup>.

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.

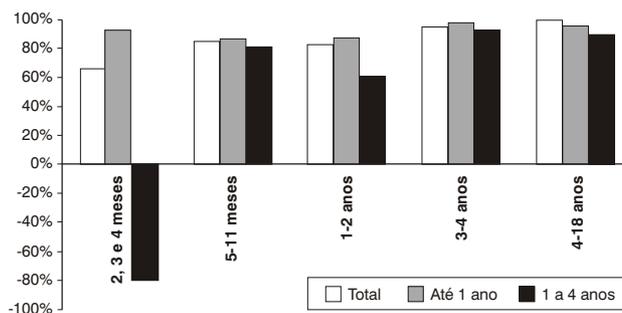
### Proteção em longo prazo

É importante salientar que o licenciamento dessas vacinas foi baseado apenas em estudos de segurança e imunogenicidade. O programa de imunização com as vacinas meningocócicas conjugadas contra o sorogrupo C (MCC), implementado no Reino Unido, controlou com sucesso a incidência de doença meningocócica causada pelo sorogrupo C, como resultado da elevada proteção conseguida em curto prazo com as vacinas MCC. Entretanto, a duração da proteção conferida por essas vacinas ainda permanece incerta.

Estudos que avaliaram a imunogenicidade em longo prazo das vacinas conjugadas revelaram queda dos títulos de SBA a níveis abaixo dos correlacionados à proteção poucos anos após a imunização dessas crianças<sup>26,27,53,54</sup>. Essa perda de soroproteção foi verificada tanto em lactentes, que receberam três doses da vacina no primeiro ano de vida, como em pré-escolares que receberam apenas uma dose da vacina. Os estudos também demonstraram que a queda de anticorpos foi observada com todas as vacinas conjugadas meningocócicas, apesar de ter sido menos acentuada com a vacina conjugada ao toxóide tetânico do que com as vacinas conjugadas ao mutante diftérico<sup>37,55</sup>. Entretanto, em todos esses estudos ficou demonstrada excelente resposta imune após a realização de uma dose desafio de vacina polissacarídica, indicando claramente a presença de memória imunológica. Em relação à resposta imune de memória à dose de reforço, foi ainda verificado que essa resposta era maior nas crianças que tinham recebido apenas uma dose da vacina conjugada no primeiro ano de vida em comparação com as crianças que tinham recebido duas ou três doses da vacina<sup>55</sup>. Acreditava-se, inicialmente, que a presença de memória imunológica e a imunidade de rebanho seriam suficientes para garantir a efetividade da vacina, apesar da queda dos títulos de SBA. Devemos, aqui, destacar que, na doença meningocócica, a invasão do agente pode ocorrer poucas horas após a sua colonização em nasofaringe, enquanto uma resposta imune, mesmo no indivíduo que já apresentou resposta prévia, pode durar dias para se efetivar de maneira adequada. Fica, assim, fácil entender que a memória imunológica não será sempre suficiente para garantir proteção contra a doença meningocócica invasiva.

Em relação à imunidade de rebanho, não há certeza sobre sua duração; também existe preocupação de que, após a diminuição de portadores na população, ocorra um aumento da susceptibilidade individual ao meningococo C pela ausência de oportunidades de exposição natural ao agente. Acredita-se, portanto, que a proteção conferida pela vacina meningocócica C conjugada, em populações submetidas à imunização em massa, depende de uma combinação da manutenção de títulos de anticorpos bactericidas, da indução de imunidade de rebanho e da presença de memória imunológica.

Todas essas ponderações ganharam destaque após as publicações dos primeiros estudos, a partir de 2004, constatando perda da efetividade após 1 ano da aplicação da vacina<sup>53</sup>. Para os lactentes vacinados aos 2, 3 e 4 meses, no Reino Unido, a efetividade caiu de 93% no primeiro ano para -81% (-7.430 a 71) após 1 ano da aplicação da vacina. Ocorreram 21 casos de doença meningocócica C em crianças vacinadas, mais de 1 ano após o término do esquema vacinal, sendo que 18 desses casos ocorreram em 3 anos de seguimento; para os vacinados entre 1 e 2 anos de idade, a efetividade caiu de 92% no primeiro ano para 61% (-327 a 94) após 1 ano da aplicação da vacina; nas demais faixas etárias vacinadas, a proteção, após 1 ano da aplicação da vacina, manteve-se acima de 80% (Figura 4). Fenômeno semelhante está sendo verificado na Espanha, com os lactentes vacinados aos 2, 4 e 6 meses de idade<sup>56,57</sup>. Assim como já havia sido verificado com a vacina contra o *Haemophilus influenzae b* (Hib), a proteção conferida pelas vacinas MCC mostrou-se diretamente relacionada à idade com que são administradas, ou seja, nas crianças que recebem a vacina com mais de 1 ano de idade, a proteção é maior e mais duradoura que nas que a recebem em esquemas de rotina nos primeiros meses de vida.



**Figura 4** - Eficácia da vacina meningocócica C conjugada de acordo com a faixa etária e o tempo decorrido após a vacinação (Reino Unido). Adaptado de Trotter et al.<sup>53</sup>

Uma estratégia alternativa e que se mostrou mais custo-efetiva foi adotada pela Holanda, que, em 2002, iniciou um programa de imunização de rotina com apenas

uma dose da vacina meningocócica C conjugada ao toxóide 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, publicados em 2006, mostram 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 vacinados. Até o momento, não há registro, na Holanda, de casos de doença meningocócica em crianças previamente vacinadas, apesar de o tempo de seguimento ter sido mais curto que os realizados na Espanha e no Reino Unido<sup>58</sup>. Esses resultados sugerem que a adoção de um programa de imunização de rotina com apenas uma dose da vacina meningocócica C conjugada administrada no início do segundo ano de vida oferece possibilidade de excelente proteção e, provavelmente, mais duradoura contra a doença meningocócica. Como os adolescentes, de maneira geral, são os principais portadores do meningococo C na população, a sua inclusão nas campanhas de *catch-up* realizadas nesses países também resultará em indução de eficiente imunidade de rebanho. Fica claro, também, que esse esquema só é possível de ser adotado em países com características epidemiológicas como as da Holanda, que apresentam baixas taxas de incidência de doença meningocócica no primeiro ano de vida.

Os resultados desses estudos<sup>53,56,57</sup> 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, apontam, assim, para a necessidade de utilização de esquemas de imunização de rotina diferentes dos atualmente empregados. A incorporação de uma dose de reforço após 1 ano de idade parece, portanto, inquestionavelmente necessária com o intuito de garantir proteção em longo prazo aos lactentes imunizados no primeiro ano de vida. Portugal foi o primeiro país da Europa a incorporar em seu calendário de rotina, após a imunização primária com duas doses da vacina meningocócica conjugada, aos 3 e 5 meses de idade, uma dose de reforço aos 15 meses de idade. Em fevereiro de 2006, o Reino Unido anunciou mudanças em seu calendário vacinal, alterando o esquema de imunização de rotina com a vacina meningocócica C conjugada para duas doses, aos 3 e 4 meses, com uma dose de reforço aos 12 meses de idade usando uma vacina combinada MenC-Hib<sup>®</sup>, além de incorporar na rotina dos lactentes a vacina pneumocócica conjugada heptavalente<sup>59</sup>. Em países como o Brasil, onde a vacina conjugada contra o meningococo C ainda não faz parte do Programa Nacional de Imunizações e, portanto, sem possibilidade de propiciar imunidade de rebanho pela diminuição dos portadores entre os vacinados, a necessidade da dose de reforço para as crianças vacinadas nos primeiros 6 meses de vida com o intuito de proporcionar proteção mais duradoura a essas crianças parece ainda mais clara. Entre os maiores de 1 ano, vacinados com apenas uma dose, a eficácia manteve-se elevada, mostrando que a proteção proporcionada pelas vacinas MCC tem 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, a exemplo do que ocorre com as vacinas conjugadas contra o Hib.

Modelos matemáticos que tentam prever a prevalência da doença meningocócica pelo sorogrupo C no Reino Unido, quando vários esquemas vacinais são utilizados, sugerem que o modelo de maior custo-efetividade seria a adoção de uma única dose em crianças de 12 a 15 meses<sup>60</sup>. Entretanto, a utilização dessa estratégia em países com situação epidemiológica semelhante à encontrada no Brasil parece não ser possível, pois encontramos, em nosso país, uma expressiva porcentagem dos casos de doença meningocócica em lactentes menores de 12 meses de idade<sup>12,19,20</sup>. Considerando que a resposta de memória após a dose de reforço é mais substancial em crianças que receberam apenas uma dose da vacina no primeiro ano de vida em comparação àquelas que receberam duas ou três doses<sup>55</sup>, uma alternativa interessante e custo-efetiva, em países como o Brasil, seria, talvez, a adoção de um programa de imunização com um esquema de apenas uma dose nos lactentes seguida de uma segunda dose após 1 ano de idade.

### **Novas apresentações de vacinas meningocócicas conjugadas**

Em 2005, foi licenciada nos EUA, baseada em dados de segurança e imunogenicidade de curta duração, uma vacina meningocócica quadrivalente contendo 4 µg dos polissacarídeos A, C, W135 e Y conjugados à 48 µg de proteína do toxóide diftérico (Menactra<sup>®</sup> - Laboratório Sanofi-Pasteur)<sup>61</sup>. Estudos realizados com essa vacina mostraram um perfil de segurança aceitável, não tendo sido verificados, nos estudos pré-licenciamento, eventos adversos graves relacionados à vacina. Foi ainda constatada excelente imunogenicidade em adolescentes de 11 a 18 anos após uma dose da vacina (com 99,8, 98,8, 99,5 e 98,6% de indivíduos atingindo títulos de SBA > de 1/128 para os sorogrupos A, C, Y e W135, respectivamente) e também em adultos de 18 a 55 anos (com 99,8, 98,8, 97,0 e 97,1% de indivíduos atingindo títulos de SBA > de 1/128 para os sorogrupos A, C, Y e W135, respectivamente)<sup>61,62</sup>. Entretanto, os resultados dos estudos que avaliaram a imunogenicidade dessa vacina em lactentes foram apenas modestos, sugerindo a necessidade de apresentações alternativas, talvez com a adição de adjuvantes, para que essa vacina quadrivalente meningocócica conjugada possa ser também utilizada na prevenção de doença meningocócica em lactentes<sup>63</sup>. Em maio de 2005, o ACIP (Comitê Assessor para a Prática de Imunizações) passou a recomendar, nos EUA, a vacina quadrivalente meningocócica para todos os adolescentes de 11 a 12 anos, assim como para todos os adolescentes, ainda não vacinados, que ingressam no colégio aos 15 anos<sup>61</sup>. Em outubro de 2005, o Sistema de Relato de Eventos Adversos Vacinais (VAERS), coordenado pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) nos EUA, notificou a ocorrência de cinco casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) em adolescentes de 17 a 18 anos de idade, 14 a 31 dias após

terem recebido a vacina quadrivalente meningocócica conjugada. Até aquele momento, cerca de 2,5 milhões de doses da vacina haviam sido distribuídas nos EUA. Baseado em dados prévios do CDC e de agências de saúde norte-americanas, o risco de ocorrência da SGB esperado na população de 11 a 19 anos seria de um a dois casos para 100.000 habitantes/ano. Portanto, a conclusão foi que a taxa de incidência de SGB verificada nas 6 semanas após a vacinação dos adolescentes era similar à taxa esperada para essa população, baseada em levantamentos de anos anteriores. Os estudos pré-licenciamento da vacina, envolvendo 7.000 adolescentes, não detectaram nenhum caso de SGB entre os vacinados. O CDC, em parceria com sistemas de saúde privados norte-americanos, iniciou um rápido monitoramento de eventos adversos, que incluiu 110.000 adolescentes vacinados, não constatando nenhum caso de SGB entre esses adolescentes. Outro aspecto relevante a ser lembrado é o fato de que no Reino Unido, entre 1999 e 2005, 30 milhões de doses das vacinas meningocócicas sorogrupo C conjugadas foram administradas em menores de 18 anos, tendo sido relatados cinco casos de SGB em pessoas vacinadas. Essa taxa verificada foi inferior à esperada para aquela população. Dessa maneira, os dados até o momento são insuficientes para estabelecer uma correlação entre a vacina quadrivalente meningocócica conjugada e a ocorrência de SGB<sup>64</sup>.

Uma vacina conjugada, combinando nove sorotipos de pneumococo com o meningococo C, foi desenvolvida com o intuito de facilitar a sua introdução no já saturado calendário de imunizações do lactente. Entretanto, os primeiros resultados publicados em 2005 mostraram que houve um prejuízo na imunogenicidade para o meningococo C, limitando o seu desenvolvimento<sup>47</sup>.

O grande desafio na prevenção da doença meningocócica continua sendo o desenvolvimento de vacinas imunogênicas contra o sorogrupo B. O polissacarídeo capsular do meningococo B tem sua estrutura antigênica (ácido  $\alpha$ -2-8-N-acetilneuroamínico) similar àquela encontrada em tecidos neurais embrionários. Essa característica peculiar, além de impossibilitar que as vacinas polissacarídicas com o sorogrupo B sejam imunogênicas, traz ainda o risco de que reações de auto-imunidade possam advir do uso dessas vacinas<sup>65,66</sup>. Em função disso, ainda não foram desenvolvidas vacinas polissacarídicas conjugadas contra o meningococo B que se mostrassem imunogênicas e sem riscos. Uma tentativa de superar essa dificuldade foi a de desenvolver vacinas que utilizam os componentes não-capsulares do meningococo B. As vacinas baseadas em proteínas de membrana externa (OMV), desenvolvidas em Cuba e na Noruega, foram utilizadas com sucesso no controle de surtos; entretanto, a resposta imune a essas vacinas é específica para os sorosubtipos de meningococo B incluídos na vacina, impedindo que a proteção oferecida seja abrangente para outros sorosubtipos do meningococo B<sup>67,68</sup>. Uma estratégia alternativa e promissora para obter uma vacina contra o sorogrupo B parece ser a vacinologia reversa, a partir do seqüenciamento genômico da bactéria, a fim de se identificar proteínas que pudessem ser candidatas antigênicas<sup>69</sup>.

### Considerações finais

A doença meningocócica é importante causa de morbidade e de mortes em todo o mundo, particularmente em lactentes e crianças jovens. A sua elevada letalidade, a despeito de intervenção terapêutica precoce, enfatiza a necessidade de disponibilizar vacinas que possam ser utilizadas rotineiramente na prevenção dessa doença. As vacinas polissacarídicas contra os sorogrupos A, C, W135 e Y, apesar de imunogênicas em adultos, não oferecem proteção adequada quando administradas em crianças menores de 2 anos de idade, além de não propiciarem proteção duradoura. O desenvolvimento das vacinas contra o sorogrupo C conjugadas às proteínas carreadoras (toxina diftérica mutante atóxica [CRM197] ou o toxóide tetânico) mudou a natureza da resposta imune, induzindo a produção de níveis elevados de anticorpos, mesmo em lactentes jovens, propiciando, ainda, excelente resposta na reexposição (memória imunológica). Além disso, essas vacinas têm a capacidade de reduzir a colonização pela bactéria em nasofaringe, diminuindo o número de portadores entre os vacinados e a transmissão da doença na população (imunidade de rebanho). Essas vacinas mostraram-se bastante efetivas, com uma dramática redução da incidência de doença meningocócica causada pelo sorogrupo C nos países onde foram introduzidas em programas de imunização em massa. Entretanto, os recentes dados de perda de eficácia da vacina nas crianças imunizadas no primeiro ano de vida levantaram dúvidas em relação à duração da proteção oferecida e motivaram a alteração do esquema de uso dessas vacinas, com o intuito de proporcionar proteção mais duradoura, incorporando uma dose de reforço após 1 ano de idade nas crianças imunizadas na rotina com duas ou três doses nos primeiros meses de vida. A possibilidade de redução do número de doses necessárias para imunização primária de rotina dos lactentes para duas ou até mesmo uma dose da vacina conjugada meningocócica contra o sorogrupo C, adicionando uma dose de reforço após 1 ano de idade, para garantir uma proteção mais duradoura, constitui um esquema atrativo para ser incorporado, por exemplo, no Programa Nacional de Imunizações (PNI), oferecendo assim uma estratégia custo-efetiva para reduzir as elevadas morbidade e letalidade da doença meningocócica atribuída ao sorogrupo C no Brasil.

Em contra-partida, até o momento, as tentativas de obter uma vacina eficaz e abrangente contra meningococo B falharam. As OMV, apesar de se mostrarem eficientes para o controle de surtos causados por cepas homólogas à da vacina, não propiciam proteção abrangente aos demais sorosubtipos de meningococo B, além de apresentarem apenas modesta imunogenicidade em crianças abaixo de 2 anos de idade<sup>70</sup>. O uso da vacinologia reversa, com o seqüenciamento genômico do meningococo B, talvez permita a identificação de uma vacina que ofereça proteção abrangente contra o sorogrupo B.

Finalmente, a auspiciosa notícia do recente licenciamento da vacina quadrivalente meningocócica contra os sorogrupos A, C, W135 e Y oferece, enfim, a real possibilidade de reduzir a elevada incidência de doença meningocócica epidêmica causada pelos sorogrupos A e W135 na

África, e também a doença meningocócica causada pelo sorogrupo Y nos EUA. Poderá, ainda, ser utilizada em adolescentes previamente imunizados com a vacina meningocócica sorogrupo C, como uma dose de reforço, estendendo a proteção para os outros três sorogrupos da vacina.

## Referências

- World Health Organization. Control of meningococcal epidemic disease. WHO practical guidelines. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 1998. [http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/WHO EMC\\_BAC\\_98\\_3\\_EN/en/](http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/WHO EMC_BAC_98_3_EN/en/). Acesso: 25/04/06.
- Balmer P, Miller E. Meningococcal disease: how to prevent and how to manage. *Curr Opin Infect Dis*. 2002;15:275-81.
- Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunization campaign against meningococcal serogroup C disease in UK: a success story. *Vaccine*. 2001;20 Suppl 1:S58-67.
- 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.
- Granoff DM, Feavers IM, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin S, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 959-88.
- American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering LK, editor. 2003 red book: report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2003. p. 430-6.
- Hart CA, Rogers TR. Meningococcal disease. *J Med Microbiol*. 1993;39:3-25.
- World Health Organization (WHO) Working Group, Foundation Marcel Mérieux. Control of epidemic meningococcal disease. WHO practical guidelines. Lyon: Fondation Marcel Mérieux; 1995.
- Bilukha OO, Rosenstein N; National Center for Infectious Diseases, Center 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.
- Meningococcal vaccines: polysaccharide and polysaccharide conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 2002;77:331-9.
- Peltola H, Kataja JM, Makela PH. Shift in the age-distribution of meningococcal disease as predictor of an epidemic? *Lancet*. 1982;2:595-7.
- Centro de Vigilância Epidemiológica (CVE), Divisão de Doenças de Transmissão Respiratória. [www.cve.saude.sp.gov.br](http://www.cve.saude.sp.gov.br). Acesso: 26/01/06.
- Rosenstein N, Perkins B, Stephens D, Popovic T, Hughes J. Meningococcal disease. *N Engl J Med*. 2001;344:1378-88.
- Connolly M, Noah N. Is group C meningococcal disease increasing in Europe? A report of surveillance of meningococcal infection in Europe 1993-6. *European Meningitis Surveillance Group. Epidemiol Infect*. 1999;122:41-9.
- Noah N, Henderson B; Communicable Disease Surveillance Centre (PHLS). Surveillance of bacterial meningitis in Europe 1999/00. February, 2002. [http://www.hpa.org.uk/hpa/inter/m\\_surveillance9900.pdf](http://www.hpa.org.uk/hpa/inter/m_surveillance9900.pdf). Acesso: 20/04/06.
- Rosenstein N, Perkins BA, Stephens DS, Lefkowitz L, Cartter ML, Danila R, et al. The changing epidemiology of meningococcal disease in the United States, 1992-1996. *J Infect Dis*. 1999;180:1894-901.
- Martin D, Lopez L, McDowell R. The epidemiology of meningococcal disease in New Zealand in 2004. Report prepared for the Ministry of Health by the Institute of Environmental Science and Research Limited. 2005. <http://www.moh.govt.nz/moh.nsf/238fd5fb4fd051844c256669006aed57/>. Acesso: 20/04/06.
- Oster P, Lennon D, O'Hallahan J, Mulholland K, Reid S, Martin D, et al. MeNZB®: a safe and highly immunogenic tailor-made vaccine against the New Zealand *Neisseria meningitidis* serogroup B disease epidemic strain. *Vaccine*. 2005;23:2191-6.
- Moraes JC, Barata RB. A doença meningocócica em São Paulo, Brasil, no século XX: características epidemiológicas *Cad Saude Publica*. 2005;21:1458-71.
- Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim epidemiológico. Edição especial. 1999. [http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/pdfs/boletim\\_epi\\_edicao\\_especial.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/svs/pub/pdfs/boletim_epi_edicao_especial.pdf). Acesso: 20/04/06.
- Lepow ML, Goldschneider I, Gold R, Randolph M, Gotschlich EC. Persistence of antibody following immunization of children with groups A and C meningococcal polysaccharide vaccines. *Pediatrics*. 1977;60:673-80.
- Danzig L. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(12 Suppl):S285-92.
- Lesinski GB, Westerink MA. Novel vaccine strategies to T-independent antigens. *J Microbiol Methods*. 2001;47:135-49.
- Richmond P, Kaczmarski E, Borrow R, Findlow J, Clark S, McCann R, et al. Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 2000;181:761-4.
- MacLennan JM, Shackley F, Heath PT, Deeks JJ, Flamank C, Herbert M, et al. Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283:2795-801.
- Borrow R, Goldblatt D, Andrews N, Southern J, Ashton L, Deane S, et al. Antibody persistence and immunological memory at age 4 years after meningococcal group C conjugate vaccination in children in the United Kingdom. *J Infect Dis*. 2002;186:1353-7.
- McVernon J, MacLennan J, Buttery J, Oster P, Danzig L, Moxon ER. Safety and immunogenicity of meningococcal serogroup C conjugate vaccine administered as a primary or booster vaccination to healthy four-year-old children. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;21:747-53.
- Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger K, Blatter MM, Quataert SA, et al. Safety and immunogenicity of four doses of *Neisseria meningitidis* group C vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:153-9.
- Richmond P, Borrow R, Miller E, Clark S, Sadler F, Fox A, et al. Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory. *J Infect Dis*. 1999;179:1569-72.
- Costantino P, Viti S, Podda A, Velmonte MA, Nencioni L, Rappuoli R. Development and phase 1 clinical testing of a conjugate vaccine against meningococcus A and C. *Vaccine*. 1992;10:691-8.
- Twumasi PA Jr, Kumah S, Leach A, O'Dempsey TJ, Ceesay SJ, Todd J, et al. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants. *J Infect Dis*. 1995;171:632-8.
- Leach A, Twumasi PA, Kumah S, Banya WS, Jaffar S, Forrest BD, et al. Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *J Infect Dis*. 1997;175:200-4.
- Borrow R, Longworth E, Gray SJ, Kaczmarski EB. Prevalence of de-O-acetylated serogroup C meningococci before the introduction of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the United Kingdom. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2000;28:189-91.
- Arakere G, Frasch CE. Specificity of antibodies to O-acetyl-positive and O-acetyl-negative group C meningococcal polysaccharides in sera from vaccinees and carriers. *Infect Immun*. 1991;59:4349-56.
- Richmond P, Borrow R, Findlow J, Martin S, Thornton C, Cartwright K, et al. Evaluation of de-O-acetylated meningococcal C polysaccharide-tetanus toxoid conjugate vaccine in infancy: reactogenicity, immunogenicity, immunologic priming, and bactericidal activity against O-acetylated and de-O-acetylated serogroup C strains. *Infect Immun*. 2001;69:2378-82.
- Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC, Fusco JD, Heron I, Clark S, et al. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C – tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*. 1999;18:641-6.
- Richmond P, Borrow R, Goldblatt D, Findlow J, Martin S, Morris R, et al. Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers. *J Infect Dis*. 2001;183:160-3.
- Snape MD, Pollard AJ. Meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis*. 2005;5:21-30.
- Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus, I: the role of humoral antibodies. *J Exp Med*. 1969;129:1307-26.

40. Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Miller E. Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the United Kingdom: reevaluation of correlates of protection. *Infect Immun.* 2001;69:1568-73.
41. Andrews N, Borrow R, Miller E. Validation of serological correlate of protection for meningococcal conjugate vaccine by using efficacy estimates from postlicensure surveillance in England. *Clin Diag Lab Immunol.* 2003;10:780-6.
42. Lakshman R, Jones I, Walker D, McMurtrie K, Shaw L, Race G, et al. Safety of a new conjugate meningococcal C vaccine in infants. *Arch Dis Child.* 2001;85:391-7.
43. Expert Working Group on Meningococcal. Group C conjugate vaccines. Safety of meningococcal group C conjugate vaccines. *Curr Probl Pharmacovigilance.* 2000;26:14.
44. Santos AG, Almeida FJ, Arnoni M, Sáfadi MAP, Sanajotta A, Lima R, et al. Eventos adversos da vacina conjugada contra o meningococo C. In: XIII Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica; 2002; Salvador, Brasil.
45. Miller E, Southern J, Kitchin N, Cartwright K, Morris R, Burrage M, et al. Interactions between different meningococcal C conjugate vaccines and the Hib component of concomitantly administered diphtheria/tetanus/pertussis/ Hib vaccines with either whole cell or acellular pertussis antigens. In: Proceedings of the 21st Annual Meeting of the European Society of Pediatric Infectious Diseases; 2003; Sicily, Italy.
46. Southern J, Crowley-Luke A, Borrow R, Andrews N, Miller E. Immunogenicity of one, two or three doses of a meningococcal C conjugate vaccine conjugated to tetanus toxoid, given as a three-dose primary vaccination course in UK infants at 2, 3 and 4 months of age with acellular pertussis containing DTP/Hib vaccine. *Vaccine.* 2006;24:215-9.
47. Buttery JP, Ridell A, McVernon J, Chantler T, Lane L, Bowen-Morris J, et al. Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants. *JAMA.* 2005;293:1751-8.
48. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol.* 2002;51:717-22.
49. 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.
50. 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.
51. Health Protection Agency. Isolates, England and Wales, by region and group (by epidemiological year), 1989 to 2003. [http://www.hpa.org.uk/infections/topics\\_az/meningo/data\\_meni\\_t01.htm](http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/meningo/data_meni_t01.htm). Acesso: 25/04/06.
52. Perez-Trallero E, Vicente D, Montes M, Cisterna R. Positive effect of meningococcal C vaccination on serogroup replacement in *Neisseria meningitidis*. *Lancet.* 2002;360:953.
53. 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.
54. Snape MD, Kelly DF, Green B, Moxon ER, Borrow R, Pollard AJ. Lack of serum bactericidal activity in preschool children two years after a single dose of serogroup C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24:128-31.
55. Borrow R, Goldblatt D, Finn A, Southern J, Ashton L, Andrews N, et al. Immunogenicity of, and immunologic memory to, a reduced primary schedule of meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants in the United Kingdom. *Infect Immun.* 2003;71:5549-55.
56. Salleras L, Dominguez A, Cardenosa N. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. *Vaccine.* 2003;21:725-8.
57. Cano R, Larrauri A, Mateo S, Alcalá B, Salcedo C, Vazquez JA. Impact of the meningococcal C conjugate vaccine in Spain: an epidemiological and microbiological decision. *Euro Surveill.* 2004;9:11-5.
58. 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.
59. United Kingdom, Department of Health. Planned changes to the routine Childhood Immunisation Programme. 2006. <http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/LettersAndCirculars/DearColleagueLetters/fs/en>. Acesso: 10/2/2006.
60. Trotter CL, Gay NJ, Edmunds WJ. Dynamic models of meningococcal carriage, disease and the impact of serogroup C conjugate vaccination. *Am J Epidemiol.* 2005;162:89-100.
61. 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.
62. Campbell JD, Edelman R, King JC Jr, Papa T, Ryall R, Rennels MB. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a tetravalent meningococcal polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine given to healthy adults. *J Infect Dis.* 2002;186:1848-51.
63. Rennels M, King J Jr, Ryall R, Papa T, Froeschle J. Dosage escalation, safety and immunogenicity study of four dosages of a tetravalent meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:429-35.
64. Centers for Disease Control and Prevention. Guillain-Barré syndrome among recipients of Menactra™ meningococcal conjugate vaccine – United States, June–July 2005. *MMWR Dispatch.* 2005;54:1-3.
65. Wyle FA, Artenstein MS, Brandt BL, Tramont EC, Kasper DL, Altieri PL, et al. Immunologic response of man to group B meningococcal polysaccharide vaccines. *J Infect Dis.* 1972;126:514-21.
66. Finne J, Leinonen M, Mäkelä PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis: implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet.* 1983;2:355-7.
67. Sierra GV, Campa HC, Varcacel NM, Garcia IL, Izquierdo PL, Sotolongo PF, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann.* 1991;14:195-207.
68. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, Arnesen O, Fredriksen JH, Halstensen A, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against group B meningococcal disease in Norway. *Lancet.* 1991;338:1093-6.
69. Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. *Vaccine.* 2001;19:2688-91.
70. de Moraes JC, Perkins BA, Camargo MC, Hidalgo NT, Barbosa HA, Sacchi CT, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in Sao Paulo, Brazil. *Lancet.* 1992;340:1074-8.

## Correspondência:

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi  
 Rua Lourenço de Almeida, 132  
 CEP 04508-000 – São Paulo, SP  
 Tel.: (11) 3842.1793, (11) 3885.7122  
 E-mail: masafadi@sanet.com.br