



ARTIGO ESPECIAL

Vacinas contra a doença meningocócica*Vaccines against meningococcal disease*

Wagner A. Costa *

Resumo

A doença meningocócica continua sendo fonte de preocupações em todo mundo. Epidemias são periodicamente registradas em países desenvolvidos ou não. Os meningococos de maior incidência são os pertencentes aos sorogrupos A, B e C.

Desde a década de 40, investe-se no desenvolvimento de vacinas eficazes contra a doença. Atualmente, são disponíveis vacinas contra os meningococos dos sorogrupos A, C, Y e W-135. Estas vacinas tem limitações tanto em relação a faixa etária em que conferem proteção, como ao tempo de duração da proteção conferida. Por isso não são produtos eficientes para a erradicação ou mesmo para o controle eficaz da doença. Não são utilizadas de rotina em programas de vacinação. São indicadas apenas em situações de risco, o que exige vigilância epidemiológica rígida da doença.

Não há vacinas comprovadamente eficazes contra os meningococos do sorogrupo B, embora, nas últimas décadas, várias tenham sido testadas.

Há perspectivas de grandes avanços nesta área, principalmente com o desenvolvimento de vacinas conjugadas, à semelhança da vacina contra o *Haemophilus influenzae* do tipo b.

A quimioprofilaxia dos comunicantes íntimos de um caso é a principal arma para evitar a ocorrência de casos secundários.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(2):62-66: doença meningocócica, vacinas anti-meningocócicas, quimioprofilaxia.

Epidemiologia da doença meningocócica

A doença meningocócica continua sendo uma importante causa de morbimortalidade em todo mundo. A *Neisseria meningitidis*, um diplococo Gram-negativo, é responsável por incidências endêmicas e, periodicamente, por epidemias. Há nove sorogrupos diferentes de meningococo: A, B, C, D, X, Y, Z, 29-E e W-135. Os sorogrupos são, ainda, divididos em sorotipos. A identificação do sorogrupo é

Abstract

The meningococcal disease has been a source of preoccupation all over the world. Epidemics have been registered periodically in developed or developing countries. The most frequent meningococci are those concerned with serogroups A, B and C.

Researches to develop effective vaccines against the disease have been taking place since the 40's. Presently, only vaccines against the meningococci from the serogroups A, C, Y and W-135 are available. These vaccines have important limitations both due to the age range that they protect and the period of time that the protection lasts. They are not routinely used in vaccination programs and are indicated only in risk situations. This demands a strict epidemiological surveillance of the disease.

There are no vaccines against the serogroup B meningococci with recognized effectiveness, although, in the last decades, many have been tested.

There are perspectives of important advances in this area, mainly with the development of conjugated vaccines, like the *Haemophilus influenzae* type B vaccine.

Until the present, the chemoprophylaxis of the intimate communicants of a case is the best way to avoid secondary cases.

J. pediatr. (Rio J.). 1995; 71(2):62-66: meningococcal disease, vaccines against meningococcal disease, chemoprophylaxis.

determinada por polissacarídes celulares e a dos sorotipos, pela membrana proteica externa. Somente os sorogrupos A, B e C foram, até o presente, relacionados a epidemias.

A incidência da doença meningocócica é maior no inverno; tanto a incidência, quanto a letalidade, são maiores quanto menor for a faixa etária.

Há muitos anos existe uma ampla zona de incidência elevada de doença meningocócica na região sub-sahariana da África central, causada pelo meningococo do sorogrupo A. Mais recentemente, epidemias causadas por este agente foram identificadas no Nepal, Índia, Etiópia, Sudão e outros países africanos^{1,2}.

* Diretor do Centro de Vigilância Epidemiológica
Secretaria Estadual de Saúde, São Paulo.

Não existe uma explicação definitiva para a não ocorrência de epidemias pelo meningococo deste sorogrupo em outras regiões. Nos EUA, a aquisição natural de anticorpos contra o sorogrupo A ocorre bem mais cedo que a aquisição de anticorpos contra o meningococo C; aos 18 meses de idade, mais de 90% das crianças têm anticorpos contra o sorogrupo A, enquanto que, para o C, esta proporção somente é atingida entre 6 e 8 anos de idade. Como a incidência de doença meningocócica causada pelo A é muito baixa, supõe-se que a imunidade natural seja adquirida por reação cruzada devido à exposição a outros antígenos¹.

Atualmente, os meningococos dos sorogrupos B e C são responsáveis pelo maior número de casos de doença meningocócica em praticamente todas as demais regiões do mundo, causando um número significativo de epidemias e/ou óbitos (Noruega, Itália, Canada, Cuba, Chile, etc)^{1,2,3,4}.

As epidemias causadas pelo A são as mais graves, determinando altas taxas de incidência em períodos relativamente curtos. As decorrentes dos sorogrupos B e C não atingem altas incidências mas são mais prolongadas; na Noruega, por exemplo, a epidemia causada pelo B persistiu por cerca de 15 anos, entre 1975 e 1991⁴.

No Brasil, o B e o C são, atualmente, responsáveis pela maioria dos casos de doença meningocócica.

No Estado de São Paulo, ocorreu uma grande epidemia de doença meningocócica na década de 70, e está ocorrendo outra, localizada na região da Grande São Paulo, desde 1988 (tabela 1). A incidência e a duração destes dois quadros são bem diferentes. A primeira epidemia foi causada, no início, pelo C e teve um pico explosivo no ano de 1974, causado pelo A. Nesta ocasião, a incidência na região da Grande São Paulo chegou a aproximadamente 180/100.000 ou, em outros termos, foi em torno de 100 vezes maior que nos anos endêmicos. A atual epidemia, que teve início em 1988, é causada principalmente pelo B, embora também haja um componente importante do C. Até agora, o ano de maior incidência foi 1990, quando chegou a 5,39/100.000, correspondendo a cerca de 3 a 4 vezes mais que nos anos endêmicos.

Vacinas - Desenvolvimento

Tentativas para desenvolver vacinas anti-meningocócicas datam da década de 40. As primeiras vacinas foram de bactérias mortas. Durante os anos 40, vários investigadores demonstraram, em pesquisas de laboratório, que anticorpos contra polissacarídes celulares eram capazes de conferir proteção a ratos. Entretanto, preparações purificadas destes polissacarídes não foram capazes de induzir resposta em voluntários humanos. Com o aparecimento da sulfonamida e o uso, tanto no tratamento como na prevenção da doença meningocócica, o desenvolvimento de vacinas foi relegado a segundo plano. Em 1963, cepas do meningococo B resistentes à sulfonamida disseminaram-se nos EUA, primeiro entre os militares e, depois, na população civil em geral. Em 1968, foram identificadas cepas do C, nos EUA, e do A, em vários outros países, também resistentes à sulfonamida, o

Tabela 1 - Doença meningocócica - casos e coeficientes (por 100.000 hab.), segundo ano de incidência - Grande São Paulo, Interior do Estado de São Paulo - 1970 a 1993.

ANO	Grande São Paulo		Interior do Estado		Estado de São Paulo	
	Casos	Coef.	Casos	Coef.	Casos	Coef.
1970	222	2.75	87	0.90	309	1.75
1971	646	7.60	116	1.19	762	4.18
1972	1557	17.37	-	-	-	-
1973	2935	31.08	-	-	-	-
1974	17873	179.48	955	9.56	18792	14.31
1975	5312	50.84	2016	20.01	7328	35.71
1976	1074	9.78	624	6.14	1698	8.03
1977	450	3.31	425	4.15	875	4.02
1978	339	2.81	365	3.54	704	3.14
1979	289	2.28	379	3.63	668	2.89
1980	219	1.74	281	2.25	500	2.00
1981	194	1.49	237	1.86	433	1.68
1982	143	1.05	220	1.68	363	1.36
1983	235	1.66	275	2.04	512	1.86
1984	242	1.66	264	1.93	507	1.79
1985	240	1.58	275	1.95	515	1.76
1986	313	2.01	263	1.83	576	1.92
1987	359	2.24	252	1.71	611	1.99
1988	668	4.06	341	2.27	1009	3.20
1989	803	4.74	403	2.61	1206	3.73
1990	941	5.39	489	3.09	1430	4.30
1991	926	5.25	544	3.33	1470	4.33
1992	833	4.72	607	4.68	1440	4.24
1993	842	4.77	684	4.19	1526	4.49

Fonte: Centro de Vigilância Epidemiológica/Secretaria de Estado da Saúde - SP

que reativou os esforços em busca da vacina anti-meningocócica¹.

Estudos sobre a imunidade humana e a doença meningocócica tiveram início no Walter Reed Army Institute of Research por Goldschneider, Gotschlich e Artenstein. Eles demonstraram a relação entre susceptibilidade à doença meningocócica e ausência de anticorpos bactericidas. A partir do conhecimento que anticorpos circulantes contra os polissacarídes capsulares grupo-específicos conferiam resistência contra a doença meningocócica, o desenvolvimento de vacinas passou a se concentrar no isolamento e purificação de polissacarídes de alto peso molecular de meningococos dos sorogrupos A, B e C. O polissacaríde purificado do B não é imunogênico para o ser humano, possivelmente pela similaridade com antígenos dos grupos sanguíneos ou com oligossacarídes do sistema nervoso central. Entretanto os polissacarídes dos sorogrupos A e C foram utilizados com sucesso. Em seguida, antígenos polissacarídeos capsulares

dos sorogrupos Y e W-135 foram isolados e se mostraram imunogênicos^{1,3,5}.

Vacina contra o meningococo do sorogrupo C

Em adultos voluntários, o pico do título de anticorpos é obtido cerca de 2 semanas após a aplicação da vacina e, em crianças, ocorre entre 3 e 4 semanas. Entre crianças, a idade é o principal fator determinante da resposta. A concentração média de anticorpos anti-C pode ser vista na tabela 2.

Tabela 2 - Concentração de anticorpos um mês após a aplicação da vacina polissacarídea contra o meningococo do grupo C, de acordo com a idade

Idade	Concentração média de anticorpos (g/ml)	Soroconversão* (%)
3 m	0,42	90
7 m	1,25	100
12 m	2,10	94
18 m	3,10	96
2-5 anos	5,54	100
6-8 anos	7,64	94
18-25 anos	33,5	100

* Soroconversão significa ou que os anticorpos passaram a ser detectáveis após a imunização ou que ocorreu duplicação da concentração de anticorpos anti-C.

Aos 3 meses, a maioria das crianças não tem mais anticorpos maternos detectáveis e poderia responder à vacina, mas, neste grupo, a resposta máxima obtida é de cerca de 2% da dos adultos. Por volta do segundo ano de vida, a criança vacinada atinge um nível médio de anticorpos de cerca de 10% do atingido pelo adulto. A persistência de anticorpos em adultos, após uma dose da vacina, é de 30% do pico máximo depois de quatro anos. Em crianças menores de um ano, a queda do nível de anticorpos ocorre entre 3 a 5 meses. Em crianças maiores, a persistência é um pouco mais prolongada, mas os níveis séricos também apresentam queda contínua¹.

Não se observa efeito "booster" em adultos quando uma segunda dose de vacina é aplicada entre 10 a 14 dias ou 8 meses após a primeira dose. Uma nova dose de vacina aplicada três anos depois, em crianças de 2 a 11 anos, determina o aumento da concentração de anticorpos a níveis semelhantes aos encontrados após a primeira dose, mas efeito "booster" não é observado. Dependendo da dose de vacina e do intervalo entre as duas doses, há evidências, tanto em adultos como em crianças maiores de 1 ano, de resposta menor à segunda dose, quando comparada com a primeira. O período em que este fato ocorre não é maior que um ano, e a causa não é conhecida.

De acordo com as informações hoje disponíveis, não se conhece o nível mínimo de anticorpos anti-C necessário para conferir proteção contra a doença meningocócica causada pelo C¹.

Estudos em recrutas, nos EUA, mostraram eficácia de 90% da vacina. Estudo feito durante a epidemia de 1974, em São Paulo, mostrou eficácia de 75% na faixa etária de 25 a 36 meses, mas não houve proteção entre 6 e 23 meses. Em gestantes, também em estudo feito durante a epidemia de 1974 em São Paulo, a vacina teve boa eficácia e não ocasionou reações adversas importantes^{1,6}.

Pelas informações disponíveis até o presente, e dependendo da análise do quadro epidemiológico, a vacina poderá ser indicada para a população maior de 2 anos e a revacinação entre 2 e 4 anos para crianças e entre 6 e 8 anos em adultos^{1,2,3,7}.

Vacina contra o meningococo do sorogrupo A

A concentração de anticorpos contra o meningococo do sorogrupo A, em resposta à primoimunização, está indicada na tabela 3.

A imunização primária contra o A, aos 3 meses de idade, não resulta em aumento detectável de anticorpos. Com 1 ano de idade, a concentração média de anticorpos anti A é de 4% da concentração média dos adultos; entre 6 e 8 anos é de 25%. Em crianças acompanhadas durante um ano, nota-se que a concentração de anticorpos anti A, após atingir o nível mais alto, sofre uma queda e em seguida mantém-se estável, ao contrário da concentração dos anticorpos anti C que continua em queda. Diferenças importantes também são observadas em relação ao efeito "booster". Crianças que recebem a primeira dose aos 3 meses de idade podem mostrar resposta significativa a uma segunda dose aplicada aos 7 ou 12 meses¹.

Não se conhece a concentração mínima de anticorpos capaz de conferir proteção, mas a boa resposta à segunda dose e os diversos estudos já realizados sugerem que a atual vacina contra o A previne a doença em crianças menores de 2 anos. A duração da proteção não é conhecida; em maiores de 4 anos, há estudos indicando a persistência de anticorpos em níveis protetores por pelo menos 3 anos; nos menores de 4 anos, possivelmente esse período é menor^{1,7}.

Tabela 3 - Concentração de anticorpos um mês após a aplicação da vacina polissacarídea contra o meningococo do grupo A, de acordo com a idade

Idade	Concentração média de anticorpos (g/ml)	Soroconversão* (%)
3 m	0,33	9
12 m	0,84	85
18 m	3,14	91
2-5 anos	5,23	97
6-8 anos	7,71	93
18-25 anos	31,4	100

* Soroconversão significa ou que anticorpos passaram a ser detectáveis após a imunização ou que ocorreu duplicação da concentração de anticorpos anti-A.

Quando houver indicação da vacina, o esquema preconizado é de duas doses para as crianças entre 3 e 24 meses de idade, com intervalo de 3 meses entre as doses. A partir de 24 meses, é recomendada apenas uma dose. Em áreas de alto risco, é recomendada a revacinação a cada dois anos para as crianças menores, a cada 4 anos para as maiores e adolescentes e a cada 6 a 8 anos para adultos^{1,2,3,7}.

É importante salientar que pode haver diferenças de imunogenicidade entre os diferentes lotes de vacina contra o A. Lotes de vacinas com peso molecular médio menor que 50.000 induzem a uma concentração de anticorpos anti A significativamente menor do que a dos lotes que têm peso molecular médio maior que 80.000. Falhas em campanhas de vacinação foram atribuídas a conservação deficiente da vacina, ocasionando a despolimerização do polissacáride e transformando-o numa forma não imunogênica, de baixo peso molecular¹.

Vacinas contra os meningococos dos sorogrupos Y e W-135

Estudos realizados em crianças normais, entre 2 e 12 anos de idade, vacinadas contra os meningococos do sorogrupo Y e W-135, mostraram altas taxas de soroconversão, acima de 95%, e persistência da concentração de anticorpos por pelo menos um ano. Em menores de 2 anos, os resultados da vacinação são mais discretos; não se conhece a eficácia da vacina quando aplicada em larga escala^{1,2,7}.

Vacina contra o meningococo do sorogrupo B

A *Neisseria meningitidis* do sorogrupo B é um dos principais agentes causadores de epidemias de doença meningocócica nos países desenvolvidos; por isso existem muitas pesquisas visando o desenvolvimento de uma vacina eficaz contra esta bactéria. Como o polissacáride capsular do B é pouco imunogênico, os pesquisadores têm utilizado proteínas da membrana externa (OMP) nessa tentativa⁵.

Uma vacina desenvolvida por Zollinger e Moran, do Walter Reed Army Institute of Research, foi testada em Iquiqui, Chile, apresentando eficácia de 50%⁵.

Outra vacina, desenvolvida por pesquisadores noruegueses, contendo além de OMP, proteínas de alto peso molecular, foi testada na Noruega. A eficácia foi de 57%^{5,8}.

Em 1989 e 1990, foi aplicada, na região da Grande São Paulo, uma vacina produzida em Cuba, contra o sorogrupo B. O objetivo era controlar a epidemia nesta região, que estava ocorrendo desde o ano de 1988. A vacina já estava sendo utilizada há alguns anos em Cuba, apresentando resultados promissores. Continha, além de OMP, lipopolissacárides, complexos protéicos de alto peso molecular e o polissacáride capsular do C, levando, portanto, ao desenvolvimento de anticorpos também contra esta bactéria.

Um estudo caso controle foi realizado nos anos de 1990 e 1991 para estimar a eficácia da vacina. Os resultados foram diferentes, de acordo com a faixa etária: em crianças com idade acima de 48 meses, foi de 74% (intervalo de confiança 16% a 92%); para crianças na faixa entre 24 e 47, meses foi

de 47% (intervalo de confiança -72% a 84%) e, em menores de 24 meses, foi de -37% (intervalo de confiança -100% a 73%). O resultado sugere que a vacina pode ser eficaz para a prevenção da doença meningocócica causada pelo B, em crianças maiores de 4 anos e em adultos⁹.

Embora estes resultados sejam encorajadores, novos estudos ainda são necessários.

Indicação de vacinas contra a doença meningocócica

As vacinas contra a doença meningocócica não devem ser indicadas de rotina, devido ao pouco impacto que causam na incidência da doença quando o risco de infecção é baixo. Porém, devem ser indicadas quando aumenta o risco da doença. O momento da indicação da vacina tem sido objeto de muitas discussões e controvérsias; reside aqui uma das decisões mais difíceis de ser tomada em relação ao uso de vacinas, não só no nosso meio, mas em qualquer lugar onde ocorre a doença, sobretudo quando há casos fatais. Em princípio, uma campanha de vacinação deve ser desencadeada quando há risco de surto ou epidemia, visando impedir seu desenvolvimento. Para isso, é necessário um sistema permanente de vigilância epidemiológica da doença e o isolamento e a identificação das cepas incidentes na região, fator fundamental para que se possa indicar a vacina adequada e/ou outras medidas^{1,2,3,7}.

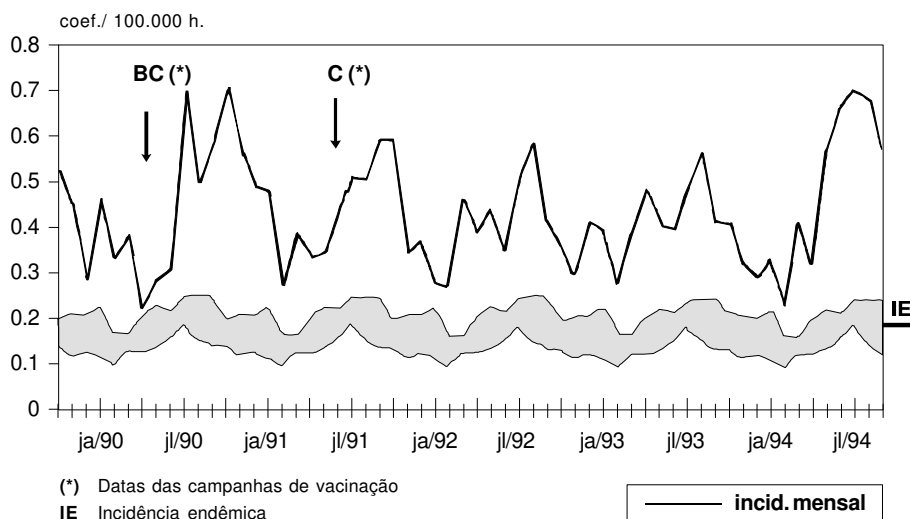
Outro fator importante que deve se ter em conta é a expectativa em relação aos resultados da vacinação em massa. No região da Grande São Paulo, duas grandes campanhas foram realizadas, em 1990 e 1991. A primeira, já citada, com a vacina cubana contra os meningococos dos sorogrupos B e C e a segunda só com a vacina contra o C, de produção nacional, num momento em que crescia a incidência de doenças causadas por este agente. Apesar das grandes coberturas atingidas, acima de 95%, e da ampla faixa etária vacinada, até 19 anos, a incidência da doença não voltou aos níveis endêmicos (figura 1), o que aponta para a existência de outros possíveis fatores limitantes da eficácia da vacina contra o C, além dos conhecidos, como o curto prazo de proteção e a falta de eficácia em crianças pequenas, faixa de maior risco.

Perspectivas

Vacinas conjugadas contra o meningococo são ansiosamente aguardadas, pois representarão o fim de todo esse dilema. A exemplo da vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), acredita-se que será eficaz a partir dos primeiros meses de vida e deve conferir proteção por longos prazos, ou até mesmo, permanente. Vacinas conjugadas contra o B e o C já foram anunciadas por pesquisadores do National Institute of Health, Bethesda; esta mesma equipe foi responsável pelo desenvolvimento de uma das vacinas conjugadas contra o Hib¹⁰.

Outras medidas de controle: quimioprofilaxia

Nunca é demais citar a quimioprofilaxia. Em situação de epidemia, o risco de casos secundários entre comunicantes



Fonte: Centro Vigilância Epidemiológica - Secretaria Estadual Saúde - SP.

Figura 1 - Doença meningocócica na Grande São Paulo - Diagrama de controle - anos base: 1979 a 1986.

domiciliares, de creches e de pré-escolas, é cerca de 300 a 400 vezes maior que o risco da população geral. Para os comunicantes casuais, incluindo as crianças maiores que freqüentam a mesma sala de aula e adultos no local de trabalho, o risco é o mesmo da população em geral. Por isso, a quimioprofilaxia só está indicada para os comunicantes íntimos do caso, que compartilham a mesma residência ou domicílio coletivo (quartéis, orfanatos, internatos, alojamentos e outros), comunicantes de paciente de creches ou pré-escolas ou pessoas que tiveram relação íntima e prolongada com um paciente, possibilitando o contacto com bactérias presentes nas secreções orais^{11,12}.

A quimioprofilaxia deve ser a mais limitada possível, evitando-se o pânico e indicação a pessoas que não se enquadrem na definição de grupo de risco, conforme definido acima.

A droga de escolha é a Rifampicina, que deve ser administrada a cada 12 horas, durante dois dias, na seguinte dosagem:

Crianças menores de um mês: 5mg/kg/dose.

Crianças maiores de um mês: 10 mg/kg/dose (dose máxima de 600 mg).

Adulto: 600 mg/dose (12).

Referências bibliográficas

1. Lepow ML. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Mortimer EA, ed. Vaccines. Philadelphia: Saunders, 1994: 503-15.
2. Organización Panamericana de la Salud. Meningitis. In Benenson AS ed. El Control de las Enfermedades Transmisibles en el Hombre. 15 ed. Washington. OPS 1992: 348-54.
3. European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Seville, 1993. Symposium "Vaccines for the Year 2000". Abstract Book. Seville, 1993.

4. Lystad A, Aassen S. The epidemiology of meningococcal disease in Norway 1975-91. NIPH ANNALS 1991; 14: 57-66.
5. Zollinger WD, Moran E. Meningococcal vaccines-present and future. Trans R Soc Trop Med Hyg 1991; 85: 37-43. Supplement 1.
6. Taunaey AE, Galvão PA, Morais JS, Gotschlich EC, Feldman RA. Disease prevention by meningococcal serogroup C polysaccharide vaccine in preschool children (abstract). Pediatr Res 1974; 8: 429.
7. American Academy of Pediatrics. Meningococcal Infections. In Peter G, ed. 1994 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 23^a ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics 1994: 323-6.
8. Organización Panamericana de la Salud. Boletín Epidemiológico: Vacunas contra la meningitis meningocócica: situación actual. Washington. OPS 1994; 15:13-5.
9. De Moraes JC, Perkins BA, Camargo MCC et al. Protective efficacy of a sorogroup B meningococcal vaccine in São Paulo, Brazil. Lancet 1992; 340:1074-8.
10. Marcowick C. Vaccine for meningococcal meningitis tested. JAMA 1991; 266:2052-3.
11. Laboratory Center for Disease Control - Guidelines for controlling meningococcal disease. Can Med Assoc J 1992; 146:939-42.
12. SÃO PAULO. Secretaria da Saúde. Resolução SS-140 de 29 de abril de 1992. Preconiza a indicação da Rifampicina como droga quimioprofilática para a doença invasiva por H. influenzae e reformula esta indicação para a Doença meningocócica. Diário Oficial do Estado, São Paulo, 30 de abril de 1992; 40-1

Endereço para correspondência:

Av. São Luis, 99 - 5º andar - CEP 01046, São Paulo, SP.

Telefone: (011) 257.4788.

Fax: (011) 258.6416.