

---

**VACINAS ANTIMENINGOCÓCICAS**

---

---

---

---

Luiz Antônio Zanini<sup>1</sup>

**RESUMO**

A doença meningocócica é um problema de saúde pública em todo mundo. Na maioria das vezes apresenta-se como meningite, uma condição grave, que pode deixar seqüelas nos sobreviventes. A quimioprofilaxia dos contactantes é eficaz na imensa maioria das vezes. As vacinas atuais são elaboradas com polissacarídeos capsulares dos meningococos dos sorogrupos A, C, Y e W-135. Já para o meningococo B ela é feita de antígenos não capsulares. Recentemente, foram desenvolvidas vacinas polissacarídicas conjugadas com proteínas. Acredita-se que estas devem gerar uma resposta imune mais intensa e mais duradoura mesmo em lactentes.

**UNITERMOS:** Doença meningocócica. Vacinas. meningite.

A doença meningocócica é um problema de saúde pública em todo o mundo, um desafio diagnóstico pelos seus variados modos de apresentação clínica e constitui-se em uma das raras doenças bacterianas que pode acometer um indivíduo sadio e levar ao óbito em questão de poucas horas.

O meningococo é a principal causa de meningite no mundo (31). Os meningococos produzem uma cápsula de polissacarídeo e, de acordo com a reatividade imunológica, são classificados em vários sorogrupos; contudo, os sorogrupos A, B e C causam a maioria das doenças. Os meningococos possuem habilidades para promover desvios genéticos tanto nas cápsulas de polissacarídeos quanto na expressão de proteínas externas da membrana (OMP, Outer Membrane Protein) bem como nos *pili*. Tais variações têm implicações óbvias na detecção imune e no desenvolvimento de vacinas (19). Aproximadamente um quinto dos sobreviventes da doença meningocócica

---

<sup>1</sup> Professor Adjunto do Departamento de Medicina Tropical, Saúde Coletiva e Dermatologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.

Endereço para correspondência: Rua Delenda Rezende de Melo esq. com 1ª Avenida, Setor Universitário. Caixa Postal 131, CEP 74605-050, Goiânia, GO.

Recebido para publicação em 26/9/2000.

apresenta algum tipo de seqüela: perda auditiva ou visual, dificuldades no aprendizado ou retardo mental, hidrocefalia e convulsões, como também amputações variáveis de extremidades (13).

Pessoas que possuem defeitos na cascata do complemento, asplenia, antecedentes recentes de infecção viral, excesso de moradores no mesmo domicílio, doença crônica de base e tabagismo têm maior risco de adoecimento com o meningococo (6, 8, 10, 27). Estes dados e a admissão recente em nova escola foram associados também com risco aumentado em um estudo realizado em vários Estados americanos (9).

Em função dos dados comentados acima, aliados a uma letalidade de 10 a 12 %, ocorre, todas as vezes em que é noticiado um caso de doença meningocócica na comunidade, um princípio de pânico, gerando discussão sobre o uso da vacina antimeningocócica e da quimioprofilaxia.

A quimioprofilaxia é utilizada para os contactos íntimos do caso index. São considerados contactos íntimos: moradores do mesmo domicílio, pessoas que compartilham objetos, como escovas de dente, talheres e bebidas com o doente nos últimos cinco dias (isto é comum em crianças pequenas que bebem sucos e refrigerantes na mesma garrafa, chupetas etc), profissionais de saúde que entraram em contacto com secreções do doente ao fazer entubação, aspiração etc. A rifampicina é a droga mais utilizada, sendo que crianças recebem 20 mg/kg/dia e adultos 600 mg de 12/12 h por dois dias. Este esquema erradica o estado de portador nasofaríngeo em 85 %. A ciprofloxacina (usada apenas para adultos em dose única de 500 mg) foi eficaz em 95 % (6, 16). A ceftriaxona em dose única é também altamente eficaz e é o único esquema recomendado para gestante (125 mg para menores de 12 anos e 250 mg para maiores e adultos).

As vacinas elaboradas com polissacarídeos estão disponíveis para proteção contra os sorogrupos A, C, Y e W-135, nos Estados Unidos, desde 1970. A dose é de 50 microgramas aplicada subcutaneamente. O pico da produção de anticorpos ocorre duas a três semanas após a vacinação (14). Na maioria das pessoas vacinadas, após um intervalo de dez anos, ainda se detectam títulos de anticorpos maiores do que 2 microgramas/ml (medidos por Elisa), embora com uma taxa de declínio nos títulos de 65% e 73%, respectivamente, após dois e dez anos da vacinação (32). A vacina antimeningocócica polissacarídica induz a produção de anticorpos em crianças a partir dos três meses de vida e uma resposta comparável com a que ocorre nos adultos só acontece a partir dos 4 a 5 anos (12). O componente do sorogrupo C é pobremente imunogênico em menores de 18 a 24 meses (9). As vacinas dos sorogrupos A e C têm demonstrado eficácia clínica acima de 85% em crianças em idade escolar e adultos e são úteis em controlar surtos (7, 12, 22, 25, 29). As vacinas dos sorogrupos Y e W-135 são seguras e imunogênicas tanto em adultos quanto em crianças acima de 2 anos (1, 2, 15). Em crianças menores de 5 anos, níveis mensuráveis de anticorpos contra

os sorogrupos A e C decrescem substancialmente durante os primeiros três anos após uma única dose da vacina; nos adultos estes anticorpos ainda são detectáveis até 10 anos após a vacinação (3, 9, 17, 32). Em um estudo da vacina antimeningocócica A (24) observou-se, três anos após a vacinação, que, em menores de 4 anos, ocorreu um declínio de cerca de 80 % na eficácia, enquanto, nas crianças acima daquela idade, a eficácia ainda era de 67 %.

O Centro de Controle e Prevenção de Doenças do governo americano (6) não recomenda a vacinação de rotina com a vacina polissacarídica antimeningocócica, por ter baixa eficácia em menores de 2 anos (em que a incidência da doença é muito importante) e por oferecer proteção de curta duração, embora a vacina seja recomendada para controlar surtos causados pelo meningococo C (um surto é definido pela ocorrência de três ou mais casos prováveis ou confirmados durante um período de até três meses, com uma taxa de ataque de, no mínimo, 10 casos por 100.000 habitantes). O Comitê Assessor para práticas de imunizações do governo americano (20) recomenda que a vacinação antimeningocócica deve ser providenciada ou colocada à disposição para os calouros dos colégios, particularmente aqueles que planejam morar no *campus*, pois eles apresentam seis vezes mais chances de adoecimento que os demais alunos; também outros estudantes que desejarem reduzir o risco de contrair a doença meningocócica podem optar em serem vacinados. A vacinação de rotina também é recomendada para certos grupos de alto risco: pessoas com deficiência nos componentes (finais) do complemento e portadores de asplenia anatômica ou funcional. A revacinação está indicada em pessoas de alto risco de infecção, particularmente em crianças que receberam a primeira dose quando tinham menos de 4 anos de vida; assim, devem ser revacinadas após dois a três anos. Para crianças maiores e adultos, a revacinação deve ser considerada três a cinco anos após a dose inicial. Quando há indicação da vacina, a gravidez não altera as recomendações para a vacinação antimeningocócica, nem a vacina predispõe a efeitos adversos para a gestante ou o recém-nascido.

As vacinas antimeningocócicas polissacarídicas (como também as mais recentes vacinas conjugadas) são muito bem toleradas e têm efeitos adversos infreqüentes e leves; o mais usual são dor e vermelhidão no local da aplicação que duram um a dois dias. Febre transitória pode ocorrer em até 5% dos vacinados mais jovens.

O polissacarídeo do meningococo do grupo B não é imunogênico para o homem e por isso têm-se utilizado antígenos não capsulares (proteínas purificadas da membrana externa) para a elaboração da vacina para este grupo (11). Várias destas vacinas, elaboradas a partir de cepas específicas do meningococo B, são seguras, imunogênicas e eficazes tanto em crianças e adultos e têm sido usadas para controlar surtos na América do Sul e na

Escandinávia (4, 21, 26, 28, 33). O esquema usado para esta vacina é de duas doses separadas com um intervalo de seis a oito semanas, a partir dos 3 meses de idade.

Recentemente foram desenvolvidas vacinas polissacarídicas antimeningocócicas A, C, Y e W-135 conjugadas com proteínas, à semelhança do que ocorreu com a vacina anti-hemófilos b. Estas vacinas conjugadas provocam uma resposta de linfócitos T, acarretando um forte estímulo imune em crianças, induzem também memória imune e promovem *boosters* em doses subseqüentes. Estas vacinas devem gerar uma imunidade de maior duração que as polissacarídicas, mesmo quando administradas a crianças menores, como também podem acarretar *Herd immunity*, através da proteção contra o estado de portador (5, 18, 30). No final de 1999, a vacina conjugada contra o meningococo C foi introduzida no Reino Unido (23), em um programa de fase I, onde, além de outros grupos que estão sendo estudados, lactentes estão recebendo doses no 2º, 3º e 4º mês de vida, junto com as vacinas DPT, Hib e da pólio.

Estes estudos deverão confirmar as impressões iniciais de que as vacinas antimeningocócicas conjugadas terão as mesmas implicações positivas na saúde pública como o que aconteceu com a vacina do hemófilos.

## SUMMARY

### Anti-meningococcal vaccines

Meningococcal disease is a worldwide public health problem. Most of the times it is a meningitis, a severe condition that may leave distress in those survivals. Chemoprophylaxis in contacts is an effective measure. Modern vaccines are prepared with capsular polysaccharides of meningococci serotypes A, C, Y and W-135. Meningococcus B vaccines are prepared with non-capsular antigens. Polysaccharide vaccines conjugated with proteins were developed recently, which should induce a stronger and long-lasting immune response even in children.

KEY WORDS: Meningococcal disease. Vaccines. Meningitis.

## REFERÊNCIAS

1. Ambrosch F, Wiedermann G, Crooy P, George AM. Immunogenicity and side-effects of a new tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine. *Bull World Health Organ* 61:317-319. 1983.
2. Armand J, Arminjon F, Mynard MC, Lefaix C. Tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine groups A, C, Y, W135: clinical and serologic evaluation. *J Biol Stand* 10:335-339. 1982.

3. Artenstein MS. Meningococcal infections. 5. Duration of polysaccharide-vaccine-induced antibody. *Bull World Health Organ* 45:291-293. 1971.
4. Bjune G, Hoiby EA, Gronnesby JK, et al. Effect of outer membrane vesicle vaccine against serogroup B meningococcal disease in Norway. *Lancet* 328:1093-1096. 1998.
5. Campagne G, Garb A, Fabre P, et al. Safety and immunogenicity of three doses of a N. meningitidis A/C diphtheria conjugate vaccine in infants in Niger. *Pediatr Infect Dis J* 19:144-150, 2000.
6. CDC. Control and prevention of meningococcal disease and Control and Prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 46 (No RR-5):1-2, 1997.
7. Cochi SL, Markowitz L, Joshi DD, et al. Control of epidemic group A meningococcal meningitis in Nepal. *Int J Epidemiol*, 16:91-97, 1987.
8. Figueroa JE, Densen P. Infectious diseases associated with complement deficiencies. *Clin Microbiol Rev* 4:359-395, 1991.
9. Fischer M, Harrison L, Farley M et al. Risk factors for sporadic meningococcal disease in North America. In: Abstracts of the 38<sup>th</sup> Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America, Denver, Colorado, November 12-15, 1998. p 180.
10. Fischer M, Hedberg K, Cardoso P, et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 16:979-983, 1997.
11. Frasch CE. Vaccines for the prevention of meningococcal disease. *Clin Microbiol Rev* 2: S134-S138. 1989.
12. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TF, Gotschlich EC. Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infant and children. *J Infect Dis* 140:690-697, 1979.
13. Gold R. Clinical aspects of meningococcal disease. In: Vedros NA ed. *Evolution of Meningococcal disease*. Boca Raton, Fla: CRC Press; 69-97, 1987.
14. Gotschlich EC, Austrian R, Cvjetanovic B, Robbins JB. Prospects for the prevention of bacterial meningitis with polysaccharide vaccines. *Bull World Health Org* 56:509-518, 1978.
15. Griffis JM, Brandt BL, Broude DD. Human immune response to various doses of group Y and W-135 meningococcal polysaccharide vaccines. *Infect Immun* 37:205-208. 1982.
16. Jackson LA, Alexandre ER, Debolt CA, et al. Evolution of the use of mass chemoprophylaxis during a school outbreak of enzyme type 5 serogroup B meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 15:922-998, 1996.
17. Kayhty H, Karanko V, Peltola H, Sarna S, Makela PH. Serum antibodies to capsular polysaccharide vaccine of group A Neisseria meningitidis followed for three years in infants and children. *J Infect Dis* 142:861-868. 1980.
18. Leach A, Twumasi PA, Kumah, S, 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* 175:200-204, 1997.
19. Leake JAD, Perkins BA. Meningococcal Disease: Challenges in Prevention and Management. *Infect Med* 17:364-377, 2000.
20. MMWR. Prevention and Control of Meningococcal Disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). June 30, 49(RR07): 1-10. 2000.
21. Moraes de JC, Perkins BA, Camargo MC, et al. Protective efficacy of a serogroup B meningococcal vaccine in São Paulo, Brazil. *Lancet* 340:1074-1078, 1992.
22. Pinner RW, Onyango F, Perkins BA, et al. Epidemic meningococcal disease in Nairobi, Kenya, 1989. *J Infect Dis* 166:359-364, 1992.
23. Public Health Laboratory Service. Vaccination programme for group C meningococcal infection is launched. *CDR Weekly* 9:261-264, 1999.

24. Reingold AL, Broome CV, Hightower AW, et al. Age-specific differences in duration of clinical protection after vaccination with meningococcal polysaccharide A vaccine. *Lancet* 2:114-118, 1985.
25. Rosestein N, Levine O, Taylor J, et al. Efficacy of meningococcal vaccine and barriers to vaccination. *JAMA* 279:435-439, 1998.
26. Sierra GVG, Campo HC, Vascacel NM, et al. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann* 14:195-210, 1991.
27. Stuart JM, Cartwright KA, Dawson JA, Richard J, Noah ND. Risk factors for meningococcal disease. A case control study in south west England. *Community Medicine, 10*:130-146, 1988.
28. Tappero JW, Lagos R, Ballesteros AM, et al. Immunogenicity of 2 serogroup B outer-membrane protein meningococcal vaccines: a randomized controlled trial in Chile. *JAMA* 281:1520-1527, 1999.
29. Taunay AE, Feldman RA, Bastos CO, Galvão PA, de Moraes JS, Castro IO. Assessment of the protection conferred by anti-group C meningococcal polysaccharide vaccine to 6 to 36 month-old children. *Rev Inst Adolfo Lutz* 38:77-82, 1978.
30. Twumasi PA, Kumah S, Leach A. A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants. *J Infect Dis* 171:632-638, 1995.
31. World Health Organization. *Weekly Epidemiol Rec* 42:313-318, 1997.
32. Zangwill KM, Stout RW, Carlone GM, et al. Duration of antibody response after meningococcal polysaccharide vaccination in US Air Force personnel. *J Infect Dis* 169:847-852, 1994.
33. Zollinger WD, Boslego J, Moran E. Meningococcal serogroup B vaccine protein trial and follow-up studies. *NIPH Ann* 14:211-213, 1991.