

DOENÇA MENINGOCÓCICA FASCÍCULO 2

PREVENÇÃO DA DOENÇA MENINGOCÓCICA

Marco Aurélio Palazzi Sáfadi CRM 54792/SP

Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
São Paulo - SP, Brasil



Projeto Editorial e Produção Gráfica:

Rua das Roseiras, 464
CEP 03144-090 – São Paulo-SP
Tel/Fax: (11) 2341-8045
E-mail: alamtec@br.inter.net
www.alamtec.com.br
© 2015 AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.
Todos os direitos reservados. Versão Brasileira

O conteúdo desta publicação é de responsabilidade exclusiva de seu(s) autor(es) e não reflete necessariamente a posição da AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

A GSK apenas distribui o material sob autorização do autor e se exime de responsabilidades sob seu conteúdo, que é de responsabilidade do autor do conteúdo original.

Nenhuma parte deste material poderá ser reproduzida ou transmitida, sejam quais forem os meios empregados, sem a autorização prévia por escrito da AlamTec - Ciência Médica Editorial Ltda.

Material destinado a profissionais de saúde prescritores.

Prevenção da Doença Meningocócica

Marco Aurélio Palazzi Sáfyadi

Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
São Paulo - SP, Brasil

O meningococo (*Neisseria meningitidis*) permanece sendo a principal causa de meningite bacteriana no Brasil. A infecção invasiva pela *N. meningitidis* resulta em amplo espectro clínico de doença que inclui a meningite, a meningococemia ou ambas, sendo a meningite a forma clínica mais frequentemente observada. Algumas das características da doença meningocócica (DM), como sua rápida evolução, gravidade e letalidade, assim como seu potencial caráter epidêmico, fazem com que a possibilidade de prevenção desta infecção, através de vacinas, assumam fundamental importância.

PREVENÇÃO

Vacinas meningocócicas polissacarídicas

Vacinas meningocócicas polissacarídicas bivalentes (Sorogrupos A e C) e tetravalentes (A, C, Y e W135) encontram-se disponíveis. As vacinas polissacarídicas não-conjugadas, especialmente para o sorogrupo C, não geram resposta imune adequada em crianças abaixo de 2 anos de idade em função da ausência de resposta consistente a antígenos T independentes nesta faixa etária. Outra característica importante destas 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 hiporesponsividade em doses subsequentes em decorrência da resposta imune aos antígenos polissacarídeos ser independente das células T.

Todas estas características aliadas ao fato de exercerem efeito transitório e incompleto na redução de colonização e transmissão do meningococo na população vacinada fizeram com que estas vacinas polissacarídicas hoje não sejam mais utilizadas no Brasil.

Vacinas meningocócicas polissacarídicas conjugadas (MenA, MenC e MenACWY e MenCY-Hib)

A conjugação dos polissacarídeos às proteínas carreadoras (toxina diftérica mutante atóxica

[CRM197], toxóide diftérico ou o toxóide tetânico) muda a natureza da resposta anti-polissacarídica para uma resposta T dependente. As células B ao reconhecerem o polissacarídeo processam o carreador protéico conjugado e apresentam os epítomos peptídicos às células T-CD4+. Este 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, estas 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").

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

Uma das mais importantes lições aprendidas com a introdução das vacinas MCC nestes pa-

ises foi a possibilidade dessas vacinas não só propiciarem proteção direta contra a doença aos vacinados, mas também reduzir a doença entre indivíduos não vacinados, efeito atribuído à sua capacidade de prevenir a aquisição do estado de portador nasofaríngeo do meningococo C entre os vacinados, fazendo com que a circulação e transmissão da bactéria diminua na população de uma maneira geral, reduzindo, assim, o risco de infecção.

Além disso, constatou-se que a persistência de títulos de anticorpos bactericidas séricos (SBA) associados à proteção é fundamental para a manutenção de proteção individual contra a doença, sendo mais importante que a presença da memória imunológica, muitas vezes insuficiente para garantir isoladamente a proteção frente a uma doença invasiva, de curto período de incubação.

Recentemente, estudos realizados no Reino Unido, que avaliaram a persistência de títulos de anticorpos protetores (acima do correlato de proteção: anticorpos bactericidas séricos medidos com complemento de coelho – rSBA ≥ 8) entre crianças e adolescentes vacinados em diferentes idades e em diferentes esquemas, demonstraram que a resposta imune 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, enquanto aqueles vacinados nos primeiros anos de vida apresentam respostas imunes pouco duradouras, mostrando potencial susceptibilidade à infecção alguns anos após a sua vacinação. Estas evidências apontam, portanto, para a necessidade de realizarmos doses de reforço com as vacinas meningocócicas conjugadas na adolescência para garantirmos a proteção destes indivíduos nesta fase da vida. Nos adolescentes, as vacinas MCC demonstraram associar-se a uma robusta resposta imune, com persistência de títulos de anticorpos protetores por um prolongado período, garantindo, assim, a proteção de significativa proporção desses adolescentes vacinados até a idade adulta, onde observamos diminuição significativa das taxas de incidência da doença em condições endêmicas.

Destacamos ainda que, a despeito de os estudos de soroprevalência realizados no Reino Unido e na Holanda demonstrarem que uma parcela significativa da população (aqueles que receberam a vacina quando

crianças) está neste momento suscetível à DM, o efeito exercido pela imunidade de rebanho, conseguida através da vacinação dos grupos etários responsáveis por taxas elevadas de estado de portador do meningococo em nasofaringe – especificamente os adolescentes no caso dos países europeus –, levou a uma substancial diminuição da circulação do meningococo C, preservando, dessa maneira, a população protegida.

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

Mais recentemente foram licenciadas as vacinas meningocócicas conjugadas tetravalentes (ACWY), em uso rotineiro nos EUA, Canadá e em alguns países da Europa e da América Latina, a vacina meningocócica conjugada A, em uso rotineiro nos países do chamado cinturão da meningite na África e a vacina MenCY-Hib, disponível apenas nos EUA para uso em lactentes de grupos de risco.

O Comitê Assessor para a Prática de Imunizações (ACIP) recomenda atualmente, nos EUA, as vacinas quadrivalentes (ACWY) meningocócicas conjugadas para todos os adolescentes de 11 a 12 anos, com uma dose de reforço após 5 anos. Os adolescentes de 13 a 18 anos, não vacinados previamente, também devem ser vacinados. Os indivíduos pertencentes aos grupos de risco (asplenia, deficiência de complemento) devem receber uma dose da vacina meningocócica ACWY conjugada a cada 5 anos, enquanto se mantiverem em risco.

No Brasil, as sociedades científicas recomendam o uso rotineiro da vacina meningocócica conjugada para lactentes maiores de 2 meses de idade, crianças e adolescentes. A única vacina meningocócica conjugada licenciada para uso no primeiro ano de vida no Brasil é a vacina meningocócica C conjugada. A vacina meningocócica ACWY conjugada ao toxóide tetânico (ACWY-TT) está licenciada a partir de 12 meses de idade e a vacina meningocócica ACWY conjugada ao mutante diftérico (ACWY-CRM) está licenciada a partir de 2 anos de idade. No primeiro ano de vida são recomendadas duas doses da vacina meningocócica C conjugada, aos 3 e 5 meses. A dose de reforço, entre 12 e 15 meses de idade,

Esquema sugerido de uso das vacinas meningocócicas conjugadas no Brasil

Idade	3 meses	5 meses	12-15 meses	5-6 anos	11 anos
Vacina meningocócica	MCC	MCC	MCC ou MenACWY-TT	MenACWY-TT ou MenACWY-CRM	MenACWY-TT ou MenACWY-CRM

pode ser feita com a vacina meningocócica C conjugada ou preferencialmente com a vacina meningocócica ACWY conjugada (ACWY-TT), assim como as doses entre 5 a 6 anos de idade e aos 11 anos (ACWY-TT ou ACWY-CRM).

A recomendação de doses de reforço 5 anos depois (entre 5 e 6 anos de idade para os vacinados no primeiro ano de vida) e na adolescência (a partir dos 11 anos de idade) é baseada na rápida diminuição dos títulos de anticorpos associados à proteção, evidenciada com todas as vacinas meningocócicas conjugadas.

Vacinas contra o sorogrupo b

Após um longo período de investigações na tentativa de desenvolvimento de uma vacina segura e eficaz contra o sorogrupo B, pudemos testemunhar nos últimos meses o licenciamento de duas vacinas recombinantes proteicas contra o meningococo B, baseadas em novas tecnologias de produção. Estas vacinas utilizam na sua composição múltiplos antígenos proteicos, identificados a partir do sequenciamento genômico da bactéria, com potencial atividade sinérgica, e que, ao final, oferecem a possibilidade de ampla cobertura contra cepas diversas de meningococo B.

Uma das vacinas que utilizam esta tecnologia, denominada Bexsero® (do laboratório Novartis), após licenciamento na Europa, Austrália, Canadá e EUA, acaba de ser licenciada no Brasil, para uso a partir dos 2 meses até os 50 anos de idade, tendo sido recentemente utilizada nos EUA para controle de surtos de meningococo B que ocorreram entre 2013 e 2014 em estudantes de diferentes universidades americanas. Para os lactentes que iniciam a vacinação entre 2 e

5 meses de idade, são recomendadas três doses, com a primeira dose a partir dos 2 meses e com pelo menos 2 meses de intervalo entre elas e uma dose de reforço aos 12 meses de idade. Para os lactentes que iniciam a vacinação entre 6 e 11 meses, duas doses da vacina são recomendadas, com dois meses de intervalo entre elas, com uma dose de reforço após os 12 meses. Para crianças que iniciam a vacinação entre 1 e 10 anos, são indicadas duas doses, com pelo menos 2 meses de intervalo entre elas. Finalmente, para os adolescentes e adultos são indicadas duas doses com pelo menos 1 mês de intervalo entre elas. Não há dados disponíveis para adultos acima de 50 anos de idade.

O Reino Unido foi o primeiro país a incorporar a vacina recombinante de meningococo B para a imunização de rotina dos lactentes, em um esquema de doses reduzida: duas doses no primeiro ano de vida, aos 3 e 5 meses, com uma dose de reforço aos 12 meses de idade.

Outra vacina recombinante proteica, composta dos antígenos fHbp (duas variantes, representando cada uma das duas subfamílias), denominada Trumenba® (do laboratório Pfizer), foi licenciada nos EUA para prevenção de doença associada ao meningococo B em adolescentes e adultos de 10 a 25 anos de idade. Esta vacina ainda não foi submetida para licenciamento no Brasil.

RECOMENDAÇÕES PARA O USO DAS VACINAS MENINGOCÓCICAS EM GRUPOS DE RISCO

As vacinas meningocócicas conjugadas e a vacina recombinante proteica contra o me-

ningococo B estão indicadas em pacientes pertencentes aos chamados grupos de risco para desenvolver DM: portadoras de deficiência de complemento, infectados pelo HIV, asplênicos, além dos expostos a riscos ocupacionais, como microbiologistas que trabalham em laboratórios. A prática de administrar a vacina meningocócica conjugada (A, C ou ACWY, dependendo da epidemiologia local) em intervalos regulares de 5 anos deve ser recomendada enquanto esses indivíduos permanecerem em risco aumentado de desenvolver a doença. Ainda não se sabe qual a duração de proteção conferida pelas novas vacinas recombinantes proteicas B, para que se possam estabelecer normas de quando deverão ser revacinadas as pessoas dos chamados grupos de risco. A escolha por uma das vacinas meningocócicas conjugadas (A, C ou ACWY) deverá levar em conta a epidemiologia e a disponibilidade no local, sendo nosso entendimento que as vacinas tetravalentes devem ser as idealmente utilizadas nestes grupos de risco pela sua maior abrangência de cobertura.

Em situações de epidemias ou para o controle de surtos estas vacinas também estão indicadas para uso.

BIBLIOGRAFIA

1. American Academy of Pediatrics. Meningococcal infections. In: Pickering LK, Baker CI, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 455-63.
2. Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol.* 2002;51:717-22.
3. Bexsero® Summary of Product Characteristics
4. CDC. Serogroup B Meningococcal Vaccine & Outbreaks;. Last accessed: 4th September, 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/vaccine-serogroupb.html>.
5. Cohn A, MacNeil J, Clark T 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 Recommendations and Reports* March 22, 2013 / 62(RR02);1-22.
6. Danzig L. Meningococcal vaccines. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:S285-92
7. 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.
8. Gossger N et al (2012) Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. *JAMA* 307(6):573-82
9. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, eds. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008; p. 399-434
10. Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Landhani SN, McIntyre P, Ramsay ME, Sáfadi MA. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 30;30 Suppl 2:B26-36 (2012)
11. Holst J, Oster P, Arnold R, Tatley MV, Næss LM, Aaberge IS, Galloway Y, McNicholas A, O'Hallahan J, Rosenqvist E, Black S. Vaccines against meningococcal serogroup B disease containing outer membrane vesicles (OMV): lessons from past programs and implications for the future. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1241-53.
12. Lemos, A., Gorla, M., Brandileone, M., Orlandi, L., Rigat, F., Boccadifucio, G. et al. (2012) MATS based coverage prediction for the 4CMenB vaccine on *Neisseria meningitidis* B (MenB) Brazilian invasive strains. In: 18th International Pathogenic Neisseria Conference (IPNC), 9-14 September 2012, Wurzburg, Germany. Poster P272.
13. Marshall HS, Richmond PC, Nissen MD, et al. A phase 2 open-label safety and immunogenicity study of a meningococcal B bivalent rLP2086 vaccine in healthy adults. *Vaccine.* 2013;12:1569-75.
14. Martin NG, Snape MD. A multicomponent serogroup B meningococcal vaccine is licensed for use in Europe: what do we know, and what are we yet to learn? *Expert Rev Vaccines* 2013;12:837-58.
15. Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. *Vaccine.* 2001;20:S58-67.
16. Ministério da Saúde. MENINGITE - Casos confirmados Notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação - Sinan Net. <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinanet/meningite/bases/meninbrnet.def>. 2014.
17. National Advisory Committee on Immunization (NACI). An update on the invasive meningococcal disease and meningococcal vaccine conjugate recommendations. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep.* 2009;35:1-40.
18. Pan American Health Organization. Regional system for vaccines SIREVA II: data by country and age groups on characterization of *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria meningitidis* isolates from invasive diseases, 2012. 2012
19. Patel M. Overview of Serogroup B Meningococcal Vaccines and Considerations for Use; 2014. Last accessed: 31st March, 2014. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2014-10/mening-03-Patel.pdf>.
20. Perrett KP, Winter AP, Kibwana E, Jin C, John TM, Yu LM, et al. Antibody persistence after serogroup C meningococcal conjugate immunization of United Kingdom primary-school children in 1999- 2000 and response to a booster: a phase 4 clinical trial. *Clin Infect Dis.* 2010;50:1601-10.
21. Prymula R, Esposito S, Kittel C, et al. Prophylactic paracetamol in infants decreases fever following concomitant administration of an investigational meningococcal serogroup B vaccine with routine immunizations. 29th annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, The Hague; 2011.
22. Read RC, Baxter D, Chadwick DR, Faust SN, Finn A, Gordon SB, et al. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *The Lancet.* 2014;384(9960):2123-2131.
23. Sáfadi MA, Berezin EN, Oselka GW. A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. *J Pediatr (Rio J).* 2012. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.2167>
24. Safadi MAP, Berezin E, Arlant LHF. Meningococcal Disease: Epidemiology and Early Effects of Immunization Programs. *J. Ped. Infect. Dis.* 2014; 3: 91-93.
25. Santolaya ME, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study *Lancet.* 2012;379(9816):617-624.

26. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18–24 months after immunization with one, two or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vacc Immunother.* 2013;9
27. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L, Moore CE, et al. Seroprotection against serogroup C meningococcal disease in adolescents in the United Kingdom: observational study. *BMJ.* 2008;336:1487-91.
28. 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.
29. Trotter CL, Maiden MC. Meningococcal vaccines and herd immunity: lessons learned from serogroup C conjugate vaccination programs. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8:851-61.
30. Vesikari, T., Esposito, S., Prymula, R., Ypma, E., Kohl, I., Toneatto, D. et al. (2013) Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. *Lancet* 381: 825–835
31. Wire B. Pfizer Receives FDA Accelerated Approval for TRUMENBA (Meningococcal Group B Vaccine) for the Prevention of Invasive Meningococcal B Disease in Adolescents and Young Adults;. Available from: <http://www.businesswire.com/news/home/20141029006319/en/Pfizer-Receives-FDA-Accelerated-approvalTRUMENBA%C2%AEmeningococcal#.VHTUyJfzTw>

Realização:



**SOCIEDADE BRASILEIRA
DE PEDIATRIA**

Apoio:



fazer mais
sentir-se melhor
viver mais