

Vacina conjugada contra o meningococo C

Conjugated vaccine against meningococcus C

Divisão de Imunização. Divisão de Doenças de Transmissão Respiratórias. Centro de Vigilância Epidemiológica "Prof. Alexandre Vranjac". Coordenadoria de Controle de Doenças. Secretaria de Estado da Saúde. São Paulo, SP, Brasil

INTRODUÇÃO

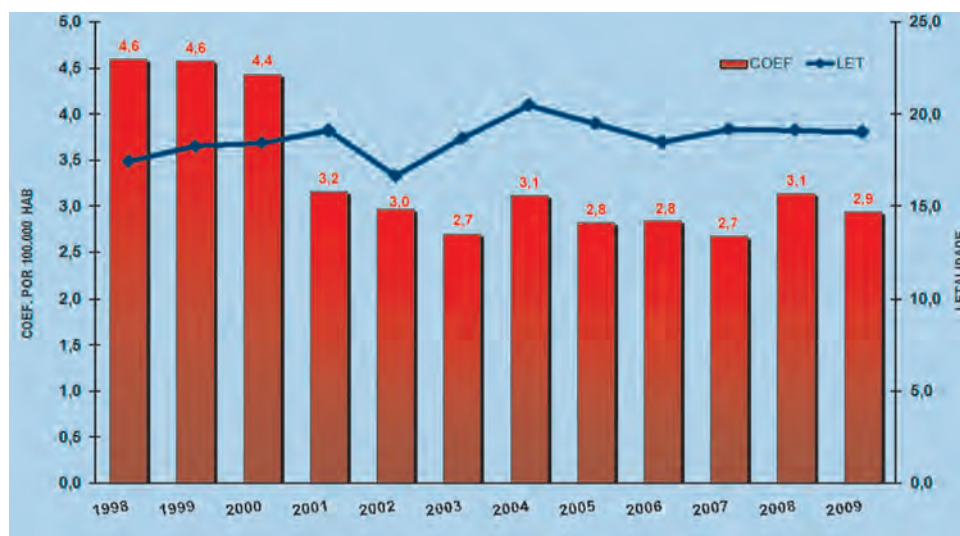
A doença meningocócica (DM) é causada pela *Neisseria meningitidis* (meningococo), cuja disseminação resulta em infecções invasivas graves como a meningite e a meningococemia. As infecções geralmente têm início abrupto e podem evoluir rapidamente, alcançando uma taxa de letalidade de 10-20%, e em até 20% dos casos os pacientes podem evoluir com sequelas como surdez, déficit neurológico e amputação de extremidades.

A DM acomete pessoas de todas as faixas etárias, porém a maior incidência é em crianças menores de 5 anos, sobretudo nos menores de 1 ano. Em situações de surtos observa-se uma distribuição da DM entre os adolescentes e adultos jovens.

No Brasil, em 2009 foram notificados 2.638 casos da doença, com letalidade de

21% (547 óbitos). Até 2005, o sorogrupo B era predominante. A partir desse mesmo ano, ocorreu uma substituição do sorogrupo B pelo C. A proporção de meningococos do sorogrupo C vem aumentando nos últimos anos, passando de 26% em 2000 para 75% em 2009.¹

A incidência da DM nos países desenvolvidos varia de 1 a 5 casos por 100.000 habitantes, com predomínio de diferentes sorogrupos. No Brasil, o coeficiente médio de incidência da doença é de 3,28/100.000 habitantes (2000 a 2009). No Estado de São Paulo a DM apresentou coeficiente médio de incidência de 3,1/100.000 habitantes, no mesmo período (Figura 1). A letalidade oscilou entre 16,7% e 20,5%, sendo o sorogrupo C o mais frequente desde 2003.



Fonte: Sinan/DDTR/CVE (dados em 28/06/2010)

Figura 1. Doença meningocócica: incidência e letalidade, Estado de São Paulo, 1998 a 2009.

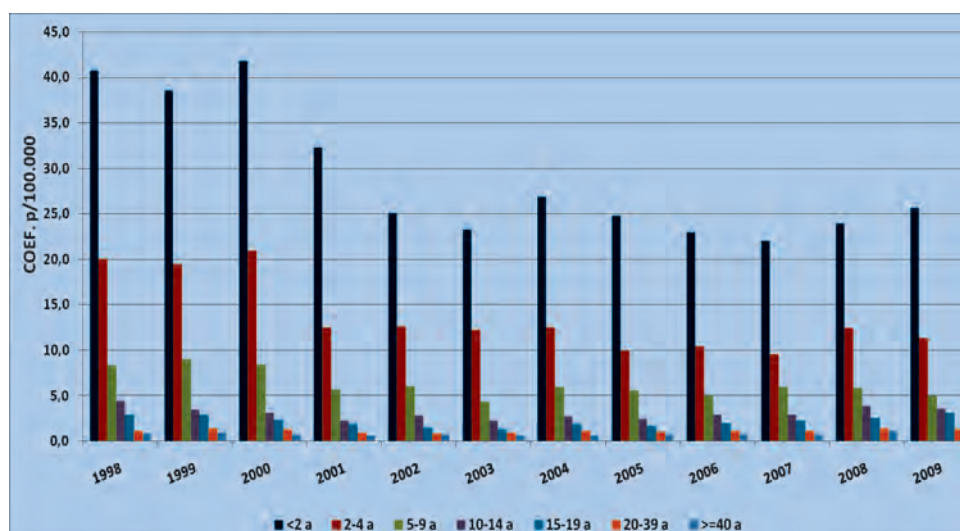
O maior risco de adoecimento ocorre em crianças menores de 5 anos, com CI de 25,6 para menores 2 anos e 11,4 na faixa etária de 2 a 4 anos, em 2009. A partir dessa idade as taxas de ataque diminuem progressivamente (Figura 2).

Sendo a vacina uma das principais formas de prevenção contra a doença, o Ministério da Saúde incluiu a vacina conjugada contra o meningococo C no calendário de vacinação para as crianças menores de 2 anos de idade.²

Estratégias de vacinação

- Setembro-outubro de 2010: considerando-se a disponibilidade da vacina, inicialmente será aplicada apenas em crianças entre 1 ano e 1 ano, 11 meses e 29 dias.
- Novembro-dezembro de 2010: serão incluídas as crianças entre 3 e 11 meses de vida.

- A partir de 2011, será aplicada aos 3 e 5 meses de idade e uma dose de reforço aos 12 meses.
- De acordo com Resolução SS/SSDP 1, das Secretarias Estaduais da Saúde e de Direitos da Pessoa com Deficiência de São Paulo, de 20 de março de 2009, que aprovou o calendário vacinal das pessoas com síndrome de Down, a vacina conjugada contra o meningococo C será aplicada para as crianças menores de 5 anos.
- De acordo com o *Manual dos Centros de Referência para os Imunobiológicos Especiais (CRIEs)*, essa vacina também poderá ser aplicada nas seguintes situações: asplenia anatômica ou funcional, imunodeficiências congênitas da imunidade humoral, particularmente do complemento e de lectina fixadora de manose, pessoas menores de 13 anos com HIV/aids, implante de cóclea e doenças de depósito.



Fonte: Sinan/DDTR/CVE (dados em 28/06/2010)

Figura 1. Doença meningocócica: incidência por faixa etária. Estado de São Paulo, 1998 a 2009.

Vacina conjugada contra o meningococo C

Estudos de eficácia e efetividade

Os estudos realizados no Reino Unido^{3,4} e na Espanha⁵ demonstraram que a proteção conferida pelas vacinas conjugadas contra o meningococo C está diretamente relacionada à idade. Ou seja, nas crianças vacinadas com mais de 1 ano de idade os títulos de anticorpos bactericidas são maiores e mais duradouros, comparando-se com as crianças vacinadas apenas nos primeiros meses de vida.

O primeiro país que incluiu a vacina conjugada contra o meningococo C no calendário básico foi o Reino Unido, em 1999, tendo sido vacinados, em menos de um ano, cerca de 15 milhões de crianças e adolescentes até 17 anos. A eficácia foi de 97% em adolescentes, 92% em pré-escolares que receberam apenas uma dose da vacina e 91% em lactentes vacinados com três doses (2, 3 e 4 meses de idade).⁶⁻⁸

Em estudos realizados no Reino Unido, em 2004, Trotter *et al.*⁹ relataram que a efetividade da vacinação, considerando todas as faixas etárias, foi de 93% no primeiro ano após a última dose.

Alguns países, como Holanda e Bélgica,¹⁰ buscando estratégias mais custo-efetivas,

adotaram esquemas alternativos de acordo com a epidemiologia local, incorporando a vacina no calendário de rotina, em dose única, em maiores de 1 ano. Os resultados mostraram alta efetividade da vacina e redução drástica do número de casos.

Nos locais onde ocorre grande número de casos em crianças menores de 1 ano é recomendada a vacinação nos primeiro seis meses de vida e uma dose de reforço no segundo ano. Os estudos de imunogenicidade mostraram que 98% a 100% das crianças imunizadas têm títulos elevados de anticorpos protetores após a segunda dose da vacina. Assim, o esquema vacinal com duas doses no primeiro semestre de vida (aos 3 e 5 meses, por exemplo) e uma dose de reforço ao redor dos 12 meses confere uma excelente proteção e garante a persistência de anticorpos séricos por mais tempo. Após a vacinação, são necessários 7 a 10 dias para a obtenção de títulos protetores de anticorpos. A duração da proteção a longo prazo ainda não é conhecida.^{6,11,12}

A vacina polissacarídica contra o meningococo A/C será utilizada em situações específicas, como, por exemplo, em ações de controle de surto. No quadro abaixo as principais diferenças entre uma vacina polissacarídica e uma vacina conjugada.

Quadro 1. Diferenças entre uma vacina polissacarídica e vacina conjugada.

Aspecto	Vacina polissacarídica	Vacina conjugada
Resposta imune T-dependente	Não	Sim
Memória imunológica	Não	Sim
Efeito booster	Não	Sim
Persistência de proteção	Não	Sim
Imunidade de rebanho	Não	Sim
Redução do estado de portador	Não	Sim

Apresentação, dose e composição

Apresentação

Embalagem unidose, contendo dois frascos:

- um com o pó liofilizado branco ou esbranquiçado (antígeno) e
- outro com 0,8 ml de um líquido branco opaco (diluyente).

Composição

Cada dose de 0,5 mL da vacina contém:

- oligossacarídeo meningocócico C.....10µg
- conjugado com proteína CRM197 do *C. diphteriae*.....12,5 a 25,0µg
- hidróxido de alumínio.....0,3 a 0,4 mg Al₃⁺

Excipientes

Manitol, fosfato de sódio monobásico monoidratado, fosfato de sódio dibásico heptaidratado, cloreto de sódio e água para injeção.

Observação: Não contém conservante. A vacina utilizada é proveniente do acordo de transferência de tecnologia, para a produção nacional, entre o laboratório Novartis e a Fundação Ezequiel Dias de Minas Gerais.

Reconstituição

- 1) Agitar suavemente o frasco de diluyente (líquido branco opaco).
- 2) Aspirar o diluyente e injetar no frasco do pó liofilizado (antígeno).
- 3) Agitar o frasco com o produto até que o pó esteja totalmente dissolvido.

- 4) Aspirar 0,5 ml do produto reconstituído e aplicar.

Cuidados especiais

- Assegurar a ausência de bolhas de ar antes da aplicação.
- Após a reconstituição, a vacina deve ser utilizada imediatamente.
- A vacina reconstituída é uma suspensão homogênea levemente opaca, incolor ou levemente amarelada e livre de partículas estranhas.
- Caso observe alguma partícula ou alteração do aspecto físico, descartar a vacina.
- Todos os produtos não utilizados ou restos dele devem ser descartados de acordo com a legislação vigente.

Via de administração

A vacina deve ser administrada exclusivamente pela via intramuscular profunda, de preferência na área ântero-lateral da coxa direita da criança.

Atenção: administrar com cautela em indivíduos com trombocitopenia ou qualquer outro distúrbio de coagulação, uma vez que, nesses pacientes, pode ocorrer sangramento após a administração intramuscular.

Cuidados de conservação e validade

- Conservar na embalagem original e sob refrigeração entre 2°C e 8°C.
- Não congelar.
- Evitar a exposição direta à luz solar.
- Respeitar rigorosamente o prazo de validade indicado pelo fabricante na embalagem.

Quadro 2. Esquema vacinal

Idade – meses	Número de doses	Reforço*
3 e 5 meses 5 e 7 meses 7 e 9 meses 8 e 10 meses 9 e 11 meses	2 doses com intervalo de 2 meses	1 dose aos 12 meses de idade
10 meses 11 meses	1 dose	1 dose aos 12 meses de idade
12 a 23 meses	Dose única	-

*Um único reforço é recomendado aos 12 meses de idade, respeitando-se um intervalo mínimo de dois meses após aplicação da última dose.

O esquema de vacinação primário consiste na aplicação de duas doses em crianças menores de 1 ano de idade, com intervalo de dois meses entre as doses (mínimo de 30 dias), aos 3 e 5 meses de idade. Um único reforço é recomendado aos 12 meses de idade, respeitando-se o intervalo mínimo de dois meses, após a aplicação da última dose.

Uso simultâneo com outras vacinas

Esta vacina pode ser administrada simultaneamente com quaisquer outras do calendário básico de vacinação, pois não interfere na resposta de vacinas inativadas ou atenuadas, quando aplicadas em locais diferentes ou com qualquer intervalo entre elas.

Intercambialidade de vacinas meningocócicas conjugadas²

Não há dados sobre a utilização de diferentes vacinas conjugadas contra o meningococo C no esquema vacinal. Por isso, sempre que possível, utilizar a vacina de um mesmo fabricante para iniciar e finalizar um esquema de vacinação. No entanto, quando não for possível, vacinas de outros laboratórios poderão ser utilizadas.

Contra-indicações e situações de adiamento

A vacina não deve ser administrada em indivíduos com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente da vacina.

A exemplo do que ocorre com outras vacinas, a administração da meningocócica C conjugada deve ser adiada em indivíduos que apresentam estado febril grave e agudo, sobretudo para que sinais e sintomas da doença em curso não sejam atribuídos ou confundidos com possíveis eventos adversos da vacina.

Eventos adversos^{2,11}

Como ocorre com outros imunobiológicos, a vacina meningocócica do grupo C, conjugada – CRM197, pode causar algumas reações indesejáveis em algumas pessoas.

Entre os eventos adversos locais: dor, rubor, edema, endurecimento e hipersensibilidade. Eventos adversos sistêmicos: em crianças menores há relato de febre, choro, irritabilidade, sonolência ou comprometimento do sono, anorexia, diarreia e vômitos.

A maioria dos eventos adversos ocorreu nos primeiros dias após a vacinação, principalmente no dia da aplicação, podendo alcançar até 3 a 6 dias. A maioria dos eventos foi autolimitada e com boa evolução.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. 7ª edição - Cad. 12 pg. 32- Meningites. Departamento de Vigilância Epidemiológica - Brasília (DF); 2009.
2. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Introdução da vacina meningocócica C (conjugada) no calendário de vacinação da criança. Departamento de Vigilância Epidemiológica - Brasília (DF); 2010:1-18.
3. Harrison LH. Prospects for vaccine prevention of meningococcal infection. *Clinical Microbiology Reviews*; 2006:142-64.
4. Trotter CL, Borrow R, Findlow J, Holland A, Frankland S, Andrews NJ, Miller E. Seroprevalence of antibodies against serogrup C meningococci in England in the postvaccination era. *Clinical and vaccine immunology*; 2008:1694-8.
5. Lurrari A, Cano R, García M, Mateo S. Impact and effectiveness of meningococcal C conjugate vaccine following its introduction in Spain. *Vaccine*. 2005;23(32):4097-100.
6. Borrow R, Miller E. Long-term protection in children with meningococcal C conjugate vaccination: lessons learned. *Expert Rev Vaccines*. 2006;5(6):851-7.
7. Campbell H, Borrow R, Salisbury D, Miller E. Meningococcal C conjugate vaccine: the experience in England and Wales. *Vaccine*. 2009;27(Suppl 2):B20-9.
8. Snape MD, Kelly DF, Lewis S, Banner C, Kibwana L, Moore CE, Diggle L, John T, Yu LM, Borrow R, Borkowski A, Nau C, Pollard AJ. Seroprotection against serogrup C meningococcal disease in adolescents in United Kingdom: observational study; *BMJ* 2008; 336:1487-91.
9. Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogrup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*, 2004; 364:365-7.
10. Sáfyadi MA, Barros AP. Meningococcal conjugate vaccines: efficacy and new combinations. *J Pediatr (RJ)*. 2006; 82(3 Suppl):S35-44.
11. Lakshman R, Jones I, Walker D, McMurtrie K, Shaw L, Race G, Choo S, Danzig L, Oster P, Finn A. Safety of new conjugate meningococcal C vaccine in infants, *Arch Dis Child*. 2001;85:391-7.
12. Southern J, Borrow R, Andrews N, Morris R, Waight P, Hudson M, et al. Immunogenicity of a reduced schedule of meningococcal group C conjugate vaccine given concomitantly with the Prevenar and Pediacel vaccines in healthy infants in the United Kingdom. *Clin Vaccine Immunol*. 2009;16(2):194-9.

Correspondência/Correspondence to:

Helena Keiko Sato
Divisão de Imunização
Av. Dr. Arinaldo, 351 - 6º andar
CEP: 01246-000 - São Paulo/SP - Brasil
Tel.: 11 3066-8781
E-mail: dvimuni@saude.sp.gov.br