



Doença meningocócica do serogrupo B (MenB) em Portugal: uma reflexão sobre estratégias de imunização

Maria João Simões¹, Teresa Fernandes², Paulo Gonçalves¹,
Célia Bettencourt¹, Cristina Furtado¹

m.joao.simoes@insa.min-saude.pt

(1) Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

(2) Direção de Serviços de Prevenção da Doença e Promoção da Saúde, Direção-Geral da Saúde.

Introdução e objectivo

A doença invasiva meningocócica (DIM) é endémica no mundo inteiro e constitui um problema de saúde pública devido à sua elevada morbilidade (incidência, gravidade e sequelas), principalmente em crianças menores de dois anos de idade (1). Após comercialização da vacina conjugada contra meningococos do serogrupo C (MenC) no início da década de 2000, seguida de introdução nos Programas Nacionais de Vacinação (PNV) e campanhas de vacinação em crianças e adolescentes, e ainda da introdução no mercado de vacinas conjugadas tetravalentes (A, C, W135 e Y), para aplicação em viajantes e em países onde há risco de DIM dos serogrupos W135 e Y, as estirpes de meningococos do serogrupo B tornaram-se as principais responsáveis por casos de DIM nos países industrializados, nomeadamente em Portugal (1-3). O controlo de surtos causados por estirpes clonais de meningococos do serogrupo B tem sido possível com a utilização de vacinas preparadas com base nas vesículas de membrana externa das estirpes epidémicas. Dos constituintes da membrana externa, a proteína PorA é a mais fortemente imunogénica. Contudo, esta proteína não é um alvo adequado para a produção de vacinas universais para a DIM por serogrupo B, devido à reconhecida variabilidade das suas sequências aminoácídicas e consequente perda de eficácia da vacina face a estirpes heterólogas do mesmo serogrupo (4).

A primeira vacina conjugada licenciada, competente para conferir proteção alargada contra infeções por meningococos do serogrupo B, é a vacina 4CMenB (Bexsero[®]), dirigida a quatro componentes da membrana externa bacteriana (5). Num estudo multicêntrico desenvolvido em cinco países europeus (Reino Unido, França, Ale-

manha, Itália e Noruega), em que foi aplicada a técnica de MATS (*Meningococcal Antigen Typing System*), concluiu-se que 78% das estirpes invasivas circulantes naqueles países eram cobertas por esta vacina (5). Esta proporção é mais elevada quando é avaliado o título de anticorpos bactericidas circulantes 30 dias após imunização, possivelmente resultante de um efeito sinérgico na produção de anticorpos contra múltiplos antigénios (6). A utilização da vacina MenB foi autorizada pela Comissão Europeia em janeiro de 2013 e a sua comercialização no mercado privado em Portugal teve início em abril de 2014. A Agência Europeia do Medicamento (EMA) aprovou a utilização da vacina em crianças a partir de dois meses de idade, com administração de doses intervaladas de um ou dois meses (7).

Este trabalho tem por objetivo caracterizar a distribuição de casos de DIM por meningococos do serogrupo B ocorridos na população portuguesa com menos de um ano de idade entre 2003 e 2012, e refletir sobre a utilização da 4CMenB em Portugal.

Material e métodos

Foram analisados todos os casos de DIM (possíveis, prováveis e confirmados) ocorridos num período de dez anos, entre 2003 e 2012. Utilizou-se como fonte de dados a Base de dados Nacional de Doença Invasiva Meningocócica (DIM), gerida pela Direção-Geral da Saúde (DGS), resultante do Programa Nacional de Vigilância Epidemiológica Integrada da Doença Meningocócica (8) que reúne os dados recolhidos pela DGS e pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). A definição de “caso de DIM” seguiu os critérios estabelecidos pela Comissão Europeia em 2002 e atualizados em 2008 (9). Para o cálculo da incidência de DIM utilizou-se como denominador a população média anual disponibilizada pelo Instituto Nacional de Estatística (INE). Para a descrição das características dos casos de DIM por serogrupo e grupo etário recorreu-se ao cálculo das frequências absolutas e relativas por ano do início de sintomas.

Resultados

Nos 10 anos de vigência do Programa Nacional de Vigilância Epidemiológica Integrada da DIM registaram-se um total de 1216 casos de DIM, dos quais 967 (79,5%) foram classificados como casos confirmados e 249 (20,5%) como possíveis ou prováveis. Ao longo do período em análise, a incidência da DIM decresceu de 2,0 por 100 000 habitantes em 2003 para 0,7 por 100 000 habitantes em



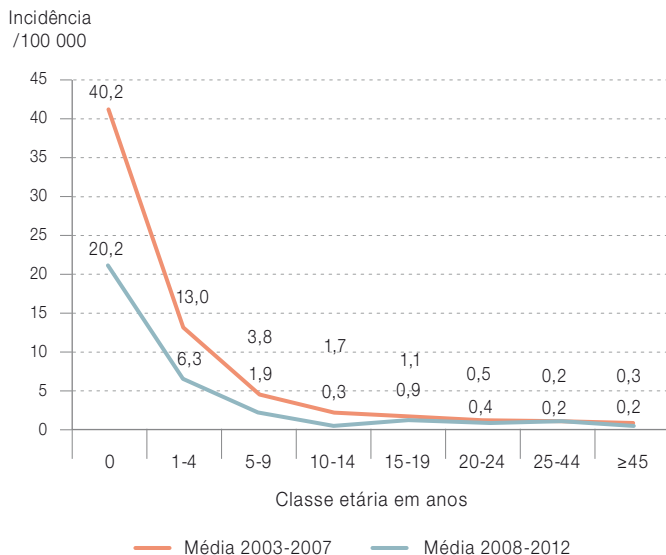
artigos breves_ n. 9

Gráfico 1: Taxa de incidência global (/100 000 habitantes) da doença meningocócica entre 2003 e 2012 em Portugal.



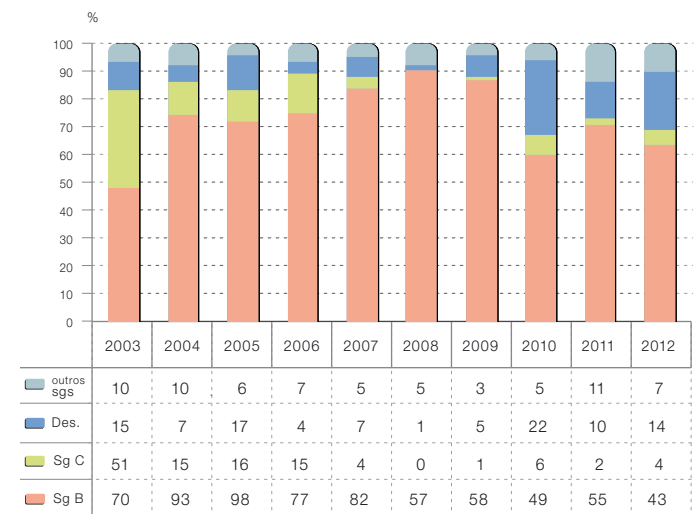
A taxa de incidência de DIM por todos os serogrupos foi sempre mais elevada nos menores de 1 ano de idade, diminuindo gradualmente até ao 10-14 anos de idade (Gráfico 2). A incidência da doença diminuiu ao longo deste período de tempo em todos os grupos etários mas com maior evidência nos menores de 5 anos de idade. Nos últimos 5 anos a incidência média anual nos menores de 1 ano de idade foi de 20,2 casos/100 000 habitantes, diminuindo para 6,3/100 000 habitantes no grupo etário 1-4 anos e para 1,9/100.000 habitantes no grupo etário 5-9 anos. A média anual da incidência foi inferior a 1/100 000 habitantes nos restantes grupos etários (Gráfico 2).

Gráfico 2: Média anual da taxa de incidência (/100 000 habitantes) dos casos de DIM por grupo etário em Portugal, 2003-2007 e 2008-2012.



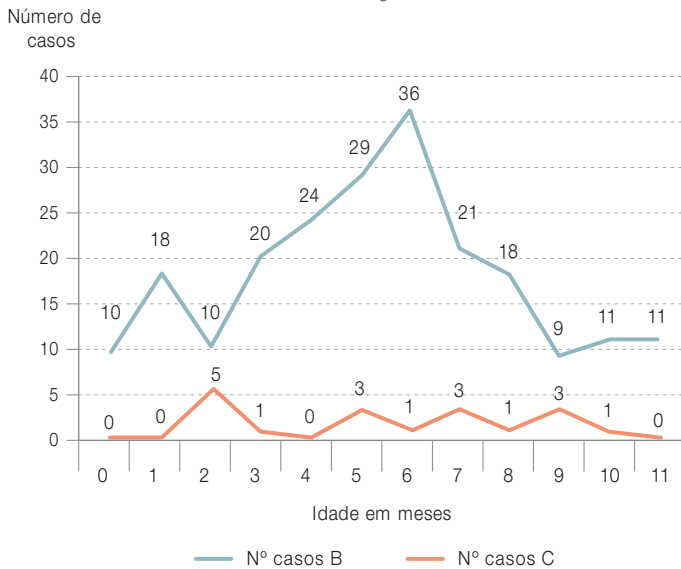
A DIM por serogrupo C tornou-se rara (0 a 6 casos por ano) a partir de 2007. Verificou-se um gradual decréscimo da doença por serogrupo B, cuja proporção variou entre cerca de 49% e 92% dos casos confirmados anualmente (Gráfico 3).

Gráfico 3: Proporção e número de casos confirmados de DIM por serogrupo e ano de início de sintomas em Portugal, 2003-2012.



No Gráfico 4 verifica-se que, contrariamente ao que acontece com o número de casos de DIM por meningococos do serogrupo C, cuja distribuição dos casos por mês de idade é uniforme ao longo do primeiro ano de vida (0-5 casos por mês de idade), o número de casos por meningococos B é crescente desde o nascimento até atingir um pico máximo (36 casos) aos seis meses de idade, a partir do qual começa a decrescer de forma continuada. Dos casos de DIM por meningococos do serogrupo B que ocorreram em crianças menores de um ano, 67,7% (147/217) ocorreu até aos seis meses de idade e 37,8% (82/217) até aos quatro meses de idade.

Gráfico 4: Distribuição do número de casos acumulados de DIM por meningococos dos serogrupos B e C no primeiro ano de vida em Portugal, 2003-2012.



Discussão

A diminuição da incidência da DIM em Portugal durante os últimos 10 anos ficou a dever-se, principalmente, à utilização da vacina conjugada contra meningococos do serogrupo C, comercializada em 2001 e introduzida no PNV em 2006, acompanhada de uma campanha de vacinação de crianças e adolescentes até aos 18 anos de idade. Observou-se também, neste período, por razões ainda não explicadas, uma diminuição gradual da incidência da DIM por serogrupo B em Portugal como noutros países europeus (relatórios do *European Centre for Disease Prevention and Control* - ECDC, disponíveis em http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EU_IBD/Pages/index.aspx). No entanto a morbidade da DIM por serogrupo B permanece elevada. Os padrões de incidência global e por grupo etário da DIM por meningococos serogrupo B são semelhantes em Portugal e nos restantes países europeus notificadores para a rede europeia do projeto EU-IBIS - *European Invasive Bacterial Infections Surveillance Network* (dados publicados no site PubMLST - *Public databases for molecular typing and microbial genome diversity*, disponível em <http://pubmlst.org/neisseria/>) e para o ECDC.

A distribuição do número total de casos de DIM por meningococos do serogrupo B, em Portugal, no primeiro ano de vida tem um perfil característico, com um pico ao sexto mês de idade, à semelhança do observado noutros países (10). Não se atribuindo a esta distribuição de casos de DIM qualquer variação demográfica da população alvo, este facto será certamente importante na escolha do esquema de vacinação mais adequado. Dados da literatura indicam que com um esquema de vacinação aos 2, 4 e 6 meses de idade, em co-administração com as vacinas do PNV, é alcançado um nível protetor de anticorpos bactericidas séricos ao sétimo mês de vida. O decréscimo observado do nível de anticorpos implica um reforço aos 12 meses de idade (11). Com um esquema de vacinação “acelerado”, aos 2, 3 e 4 meses de idade, atinge-se um nível de imunidade protetora aos cinco meses de idade, mas verifica-se um decréscimo mais acentuado do nível sérico de anticorpos bactericidas até ao reforço aos 12 meses de idade (12). Esta informação, analisada num cenário hipotético que exclua fatores externos que afetam a dinâmica de transmissão de meningococos e aplicando para Portugal a proporção de 78% das estirpes invasivas em circulação serem cobertas pela vacina (estudo MATS, não realizado em Portugal) (5), sugere que a vacinação de todas as crianças com um esquema de três doses intervaladas de dois meses (2-4-6 meses, com proteção adquirida aos 7 meses de idade) poderia diminuir em cerca de 25,2% o número médio anual de casos de DIM por serogrupo B no grupo etário inferior a 12 meses. Por outro lado, a utilização do esquema de três doses aos 2-3-4 meses, conferindo proteção a partir dos 5 meses de idade, poderia diminuir em cerca de 48,5% o número anual de casos de DIM por serogrupo B no mesmo grupo etário. Este segundo cenário está, de certa forma, concordante com as recomendações da Comissão de Vacinação e Imunização do Reino Unido (JCVI), de um esquema vacinal de duas doses (2-4 meses com reforço aos 12 meses de idade) com o objetivo de conferir proteção aos 5 meses de idade (14).

Em relação ao que tem sido questionado sobre a imunidade de grupo, e de acordo com os dados disponíveis até à data, a capacidade da vacina 4CMenB conferir imunidade de grupo é desconhecida (15). Na ausência de imunidade de grupo, a vacina não impede a infeção e colonização da nasofaringe de indivíduos vacinados, apenas impede a doença invasiva. Neste contexto,



artigos breves_ n. 9

ao contrário dos indivíduos que tiveram a doença, os indivíduos vacinados podem constituir veículos de transmissão da doença aos não vacinados, mesmo sendo portadores assintomáticos. A experiência com o uso de vacinas polisacarídicas (não indutoras de imunidade de grupo) para meningococos do serogrupo C em campanhas de vacinação na década de 1990, mostrou que quando a cobertura vacinal é elevada, surgem efeitos indiretos não desejáveis: o risco de doença invasiva em indivíduos não vacinados é duas vezes superior (16). A utilização da vacina 4CMenB na população mais vulnerável à doença invasiva, as crianças menores de um ano, constitui uma medida profilática sem os efeitos indiretos indesejáveis referidos anteriormente, uma vez que a taxa de portadores assintomáticos neste grupo etário é quase nula (17).

Conclusões

Segundo o Resumo das Características do Medicamento (RCM) (13), a vacina 4CMenB pode ser utilizada a partir dos dois meses de idade, com esquemas de vacinação que dependem da idade à data da primeira inoculação. A lactentes com dois meses de idade é recomendado um esquema de três doses de vacina, intervaladas de pelo menos um mês, com um reforço aos 12-15 meses de idade (7). Neste estudo, o padrão de incidência de DIM por meningococos do serogrupo B em crianças portuguesas menores de 12 meses indicia que pode existir benefício na utilização de um esquema de vacinação acelerado (2-3-4 meses de idade), com proteção mais precocemente adquirida, possibilitando a redução do pico máximo de casos incidentes de DIM aos 6 meses de idade observado no nosso país nos últimos dez anos. Contudo, é importante não descurar que o título de anticorpos bactericidas decresce mais rapidamente do que no regime com um intervalo de dois meses entre doses. De facto, tratando-se de uma vacina tetravalente, e não sendo uniforme o decréscimo do título de anticorpos relativamente aos quatro alvos da vacina, desconhece-se ainda a real frequência de lactentes vacinados que ficarão suscetíveis à doença antes da dose de reforço. Igualmente, desconhece-se a cinética de anticorpos bactericidas após o reforço da vacina, independentemente da idade em que este é administrado.

A informação atualmente disponível sobre a única vacina conjugada licenciada para meningococos do serogrupo B, a vacina 4CMenB, não é ainda suficiente para fundamentar eventual política de vacinação em Portugal, uma vez que não são ainda conhecidos: a concordância dos antígenos da vacina com as estirpes invasivas em circulação em Portugal responsáveis por DIM por serogrupo B, o efeito de imunidade de grupo conferido pela vacina e a duração da imunidade após vacinação. Assim, a vigilância da DIM em Portugal assume particular importância, nomeadamente no que respeita à monitorização dos génotipos invasivos e sua concordância com a vacina 4CMenB e à avaliação da cinética de anticorpos bactericidas circulantes (protetores) após vacinação, acompanhada de estudos de portadores com caracterização de génotipos de colonização.

Neste contexto ainda de incertezas, este artigo é apenas uma reflexão sobre esquemas de vacinação que se podem adequar à população portuguesa face às características epidemiológicas da DIM no país.

Agradecimentos

Agradece-se à rede de laboratórios que integra a Vigilância Laboratorial da Doença Meningocócica (VigLab-Doença Meningocócica) a sua participação no Sistema de Vigilância.

Referências bibliográficas:

- (1) Sadarangani M, Pollard AJ. Serogroup B meningococcal vaccines-an unfinished story. *Lancet Infect Dis.* 2010;10(2):112-24.
- (2) EU-IBIS - European Invasive Bacterial Infections Surveillance Network. Invasive Neisseria meningitidis in Europe 2006. London: Health Protection Agency, 2007. [LINK](#)
- (3) European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe, 2011. Stockholm: ECDC, 2013. [LINK](#)
- (4) Holst J, Martin D, Arnold R, et al. Properties and clinical performance of vaccines containing outer membrane vesicles from Neisseria meningitidis. *Vaccine.* 2009;27(Suppl 2):B3-12.
- (5) Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(5):416-25.
- (6) Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine.* 2013;31(43):4968-74. [LINK](#)
- (7) European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Meningococcal group B Vaccine (rDNA, component, adsorbed): assessment report. London: EMA, 2012. [LINK](#)
- (8) Circular Normativa nº 13/DEP de 05/09/2002. Direção-Geral da Saúde. Vigilância epidemiológica integrada da doença meningocócica. [LINK](#)



artigos breves_ n. 9

- (9) Decisão da Comissão 2002/253/CE, de 19 de março de 2002. JOCE L86/44-62, de 03/04/2002. Estabelece definições de casos para a notificação de doenças transmissíveis à rede comunitária ao abrigo da Decisão nº 2119/98/CE do Parlamento Europeu e do Conselho. [LINK](#) Alterada pela Decisão da Comissão 2008/426/CE, de 28 de abril de 2008. JOCE L159/46-90, de 18/06/2008. [LINK](#)
- (10) Mary Ramsay. Current epidemiology of meningococcal disease in the UK and Europe [Em linha]. London: HPA Centre for Infections, 2011. Oral communication [consult.6/9/2014] [LINK](#)
- (11) Vesikari T, Esposito S, Prymula R, et al.; EU Meningococcal B Infant Vaccine Study group. 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*. 2013 Mar 9;381(9869):825-35.
- (12) Gossger N, Snape MD, Yu LM, et al.; European MenB Vaccine Study Group. 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*. 2012;307(6):573-82.
- (13) Agência Europeia de Medicamentos. Bexsero - Vacina contra o meningococo do grupo B (rDNA, componente adsorvido): resumo das características do Medicamento. London: EMA, 2012. (atualiz. 07/08/2014) [LINK](#)
- (14) JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK (march 2014). UK: Joint Committee on Vaccination and Immunisation, 2014. [LINK](#)
- (15) Snape MD, Pollard AJ. The beginning of the end for serogroup B meningococcus? *Lancet*. 2013;381(9869):785-7.
- (16) Álvarez Y, Caicoya M, García R, et al. A system dynamics model for analysing population risk in case of a voluntary vaccination program against meningococcal meningitis. System Dynamics conference 1998. [LINK](#)
- (17) Christensen H, May M, Bowen L, et al. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):853-61. Review. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2011;11(8):584.