

Joana Filipa dos Santos Matos

# Doença Meningocócica Invasiva Causada por *Neisseria meningitidis* do Grupo B: Da Patologia à Nova Vacina

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Joana Filipa dos Santos Matos

Doença Meningocócica Invasiva Causada por  
*Neisseria meningitidis* do Grupo B: Da Patologia  
à Nova Vacina

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Joana Filipa dos Santos Matos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009020630, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

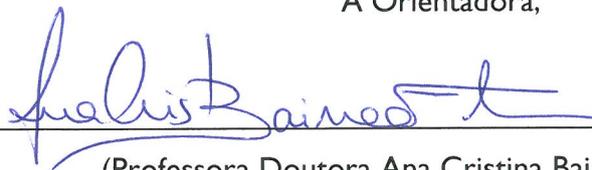
Coimbra, 3 de Setembro de 2015

---

(Joana Filipa dos Santos Matos)

Monografia desenvolvida sob orientação científica da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna, no âmbito da unidade curricular Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

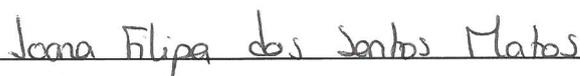
A Orientadora,



---

(Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna)

A Orientanda,



---

(Joana Filipa dos Santos Matos)

## **Agradecimentos**

*À minha orientadora, Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna, pela excelente orientação prestada.*

*À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela formação ministrada.*

*À minha família e amigos, que sem os quais nada disto seria possível.*

*Ao Jacob, pela sua amizade e compreensão, sempre presentes ao longo deste percurso.*

*A todos os meus colegas que fizeram parte do meu percurso enquanto estudante e do meu crescimento como pessoa.*

*À cidade que me viu nascer, COIMBRA.*

## Índice

Abreviaturas .....	3
Resumo .....	4
Abstract .....	5
1. Microbiologia e patogénese de <i>Neisseria meningitidis</i> .....	6
2. Classificação serológica .....	7
3. Epidemiologia da doença meningocócica invasiva .....	8
3.1. Epidemiologia do serogrupo B.....	8
4. Doença meningocócica invasiva .....	9
5. Profilaxia e tratamento .....	10
6. Imunização .....	11
6.1. Vacinas contra o meningococo.....	11
6.2. Vacinas contra o meningococo do serogrupo B .....	12
7. Vacina meningocócica de multicomponentes contra o serogrupo B (4CMenB) .....	13
7.1. Desenvolvimento .....	13
7.2. Componentes da vacina.....	15
7.3. Âmbito de imunização, doses e posologia recomendada.....	17
7.4. Imunogenicidade e eficácia.....	18
7.5. Segurança e efeitos indesejáveis .....	21
8. Aprovação da vacina em Portugal, na Europa e outros países.....	21
9. Imunidade de grupo.....	22
10. Custo-efetividade da vacina .....	23
11. Desenvolvimentos futuros.....	24
12. O papel do farmacêutico .....	24
13. Referências bibliográficas.....	26

## **Índice de Figuras**

Figura 1 – Corte transversal da membrana celular meningocócica.

Figura 2 – Processo de obtenção da vacina 4CMenB mediante a técnica de vacinologia reversa.

Figura 3 – Representação dos componentes antigénicos de 4CMenB.

Figura 4 – Representação esquemática do ensaio hSBA.

## **Índice de Tabelas**

Tabela 1 – Componentes da vacina 4CMenB e doses de cada componente.

Tabela 2 – Função dos antigénios incluídos na vacina 4CMenB para a patogénese bacteriana de *N. meningitidis*.

Tabela 3 – Esquema vacinal aprovado pela EMA (*European Medicines Agency*).

## Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
DMI	Doença Meningocócica Invasiva
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EUA	Estados Unidos da América
fHbp	<i>Factor H binding protein</i>
GNA	<i>Genome-derived Neisseria Antigens</i>
hSBA	<i>Human Complement Serum Bactericidal Activity</i>
IL	Interleucina
LOS	Lipooligossacarídeo
MenB	Meningite B
NadA	<i>Neisseria adhesin A</i>
NHBA	<i>Neisserial heparine binding antigen</i>
OMV	<i>Outer membrane vesicles</i>
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
PNV	Plano Nacional de Vacinação
PorA	Porina A
PorB	Porina B
SBA	<i>Serum Bactericidal Activity</i>

## Resumo

A doença meningocócica invasiva (DMI) é um problema de saúde pública que afeta cerca de 1,2 milhões de pessoas em todo o mundo, apresentando uma taxa de mortalidade de, aproximadamente, 135000 pessoas por ano. Os principais picos de incidência de DMI ocorrem em crianças com idade inferior a 1 ano, em adolescentes e adultos jovens. Distinguem-se treze serogrupos de *Neisseria meningitidis* dos quais seis são os principais responsáveis pela ocorrência da DMI em todo o mundo (A, B, C, W-135, X e Y).

Devido à introdução da vacinação sistemática contra o serogrupo C (vacinas anti-meningocócicas conjugadas do serogrupo C), o serogrupo B é o que predomina atualmente na Europa, sendo responsável por 73,6% dos casos de DMI. A elevada homologia entre o polissacarídeo capsular do serogrupo B e alguns antígenos humanos, tem tornado inviável o desenvolvimento de uma vacina polisacarídica conjugada para este serogrupo.

Através da técnica de “vacinologia reversa” foi desenvolvida a primeira vacina de multicomponentes contra o serogrupo B (4CMenB), aprovada em 2013 na União Europeia, Canadá e Austrália como Bexsero® pela empresa *Novartis Vaccines and Diagnostics*®. A vacina é constituída por três antígenos proteicos e um não proteico. É indicada para utilização em lactentes a partir dos 2 meses de idade, crianças, adolescentes e adultos até aos 50 anos de idade, para prevenção da DMI provocada por *N. meningitidis* do serogrupo B.

Nos estudos realizados, a vacina demonstrou ser imunogénica e segura. No entanto, como em todas as vacinas recentemente aprovadas, são necessários estudos adicionais de longa duração para traçar um perfil de segurança mais global. A monitorização rigorosa da vacina após a sua implementação é necessária para avaliar os efeitos imediatos, e a longo-prazo, nos grupos alvo e na população em geral.

**Palavras-chave:** Doença meningocócica invasiva, *Neisseria meningitidis*, serogrupo B, vacinologia reversa, vacina anti-meningocócica de multicomponentes, imunogenicidade, segurança.

## Abstract

Invasive meningococcal disease (IMD) is a public health problem that affects about 1.2 million people worldwide, presenting a mortality rate of approximately 135,000 people per year. The main peaks of IMD incidence occur in children under 1 year of age, adolescents and young adults. There are thirteen different serogroups of *Neisseria meningitidis* and six of them are the mainly responsible for the IMD worldwide (A, B, C, W-135, X and Y).

Due to the introduction of systematic vaccination against the serogroup C (anti-meningococcal serogroup C conjugate vaccines), the serogroup currently predominant in Europe is the B one, accounting for 73.6% of cases of Invasive meningococcal disease. The high homology between the serogroup B capsular polysaccharide and some human antigens made the development of a polysaccharide conjugate vaccine against this serogroup impossible up to date.

By the technique of "reverse vaccinology" the first multi-component vaccine against serogroup B (4CMenB) was developed as Bexsero<sup>®</sup> by Novartis Vaccines and Diagnostics<sup>®</sup> and it was approved in 2013 in the European Union, Canada and Australia. The vaccine consists of three protein antigens and one non-protein antigen. It is indicated for use in infants from 2 months of age, children, adolescents and adults up to 50 years old, for the prevention of IMD caused by serogroup B *Neisseria meningitidis*.

The studies revealed that the vaccine is immunogenic and safe. However, similarly to newly licensed vaccines, additional long-term studies to chart a more overall safety profile are needed. To assess the immediate and long-term effects in the target groups and general population, a close monitoring of the vaccine after its implementation is needed.

**Keywords:** Invasive meningococcal disease, *Neisseria meningitides*, serogroup B, reverse vaccinology, anti-meningococcal multicomponent vaccine, immunogenicity, safety.

## I. Microbiologia e patogênese de *Neisseria meningitidis*

*Neisseria meningitidis* é uma betaproteobactéria gram-negativa, aeróbia, da família *Neisseriae* que se organiza aos pares em forma de diplococo. O homem é o seu reservatório natural, colonizando na nasofaringe em cerca de 5 a 10% da população, sendo a maioria das estirpes não patogênicas. Estruturalmente pode ser encapsulada ou não, tendo a cápsula um papel determinante na patogênese, uma vez que as estirpes de *N. meningitidis* capazes de provocar doença são quase sempre encapsuladas<sup>1,2</sup>. De facto, a cápsula é um dos fatores de virulência mais importantes, pois permite a sobrevivência durante a invasão e confere proteção face aos anticorpos e células fagocíticas<sup>2,4</sup>. A composição estrutural polissacarídica da cápsula determina a classificação serológica da *N. meningitidis*. Assim, à exceção do serogrupo A e X, a composição polissacarídica da cápsula das estirpes associadas à doença invasiva consiste em unidades de ácido siálico. Os serogrupos B e C contêm, respetivamente, ligações  $\alpha 2 \rightarrow 8$  e  $\alpha 2 \rightarrow 9$  de ácido polissialico, enquanto os serogrupos Y e W-135 contêm unidades alternadas de D-glucose e D-galactose com ácido siálico, respetivamente. A cápsula do serogrupo A e X é composta por ligações  $\alpha 1 \rightarrow 6$  N-acetil-manosamina-1-fosfato e ligações  $\alpha 1 \rightarrow$  N-acetil-D-glucosamina-1-fosfato<sup>2</sup>.

*N. meningitidis* tem uma membrana externa e interna a envolver uma camada de peptidoglicano (Figura 1)<sup>3</sup>. A camada externa é composta por importantes fatores de virulência, como o lipopolisacarídeo, que é um lipooligosacarídeo (LOS), e proteínas membranares externas que podem ser porinas do tipo A ou B (porA e porB), proteínas de adesão e invasão, como os *pili*, que têm um papel determinante na aderência, colonização e invasão das células epiteliais, e proteínas ligadoras de ferro, que também têm um papel crucial durante os processos de colonização e invasão<sup>1,3,4</sup>. O LOS, uma endotoxina, é responsável por induzir a libertação de citocinas pro-inflamatórias pelo hospedeiro, como o fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e as interleucinas IL-1, IL-6 e IL-8, que promovem a danificação do endotélio capilar, hipercoagulação e formação de microtrombos<sup>3,4</sup>. Para além disso, o LOS tem um papel crucial na invasão do sistema nervoso central, uma vez que altera a permeabilidade da barreira hematoencefálica. As proteínas da membrana externa que atuam como porinas, porA e porB, controlam o influxo de moléculas hidrofílicas envolvidas na doença, através da membrana externa. A superfície exposta da porA está envolvida na ativação do sistema imune através da indução da produção de anticorpos<sup>4</sup>.

Os mecanismos genéticos de *N. meningitidis*, como a transferência horizontal de genes, a elevada frequência de fase, a variação antigénica e a mimetização molecular, permitem que a bactéria se adapte com sucesso à superfície da mucosa e invada o hospedeiro<sup>3</sup>.

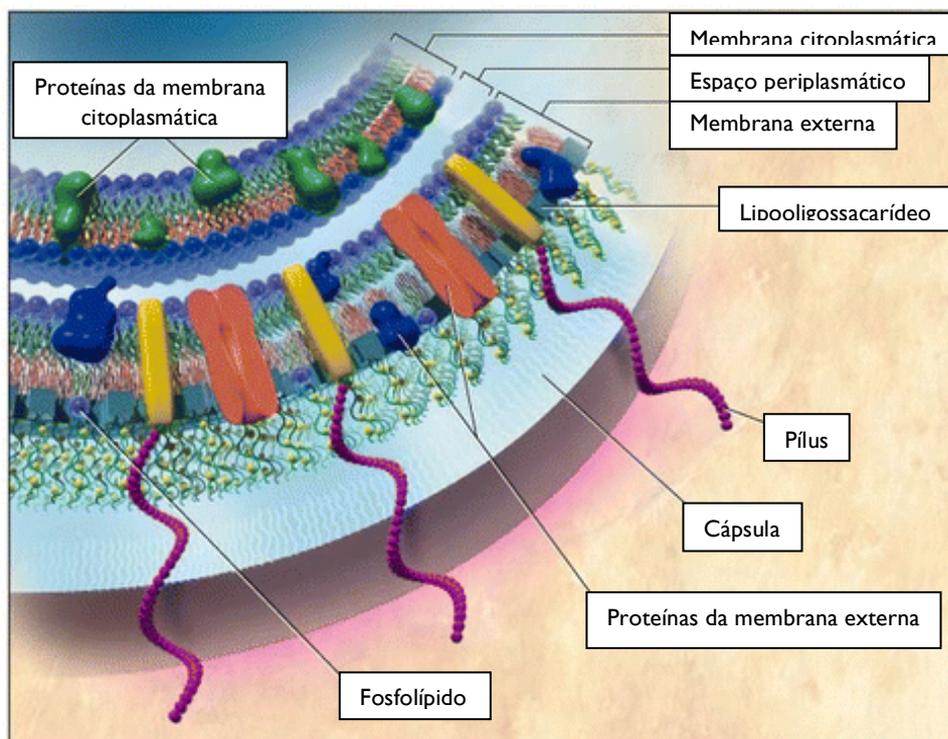


Figura I – Corte transversal da membrana celular meningocócica<sup>3</sup>.

## 2. Classificação serológica

De acordo com a reatividade imunológica e a estrutura polissacarídica da cápsula, distinguem-se treze serogrupos de *N. meningitidis* (A, B, C, E, H, I/K, L, W-135, X, Y e Z), dos quais seis são os principais responsáveis pela ocorrência da doença meningocócica invasiva (DMI) em todo o mundo (A, B, C, W-135, X e Y)<sup>1,3</sup>. A classificação em sero-subgrupo, serotipo e imunotipo é feita com base na *porA*, *porB* e LOS, respetivamente. A identificação do serogrupos é feita por aglutinação em lâmina ou pela reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês *polymerase chain reaction*), enquanto as restantes tipificações dos meningococos são feitas utilizando anticorpos monoclonais, PCR e sequenciação do ácido desoxirribonucleico (ADN)<sup>3</sup>.

### **3. Epidemiologia da doença meningocócica invasiva**

A DMI é um problema de saúde pública que afeta cerca de 1,2 milhões de pessoas em todo o mundo e tem uma taxa de mortalidade de aproximadamente 135 000 pessoas por ano<sup>2</sup>.

Os dois principais picos de incidência de DMI ocorrem em crianças com idade inferior a 1 ano, em adolescentes e adultos jovens. A diminuição do número de anticorpos maternos é o principal fator para a elevada incidência em lactentes, enquanto nos adolescentes e adultos jovens é a elevada taxa de colonização nasofaríngea o principal fator<sup>1</sup>.

A epidemiologia da DMI varia de acordo com a zona geográfica e com serogrupo, sendo durante o Inverno e início da Primavera que surgem a maioria dos casos<sup>5</sup>. A DMI pode ser endêmica, com casos esporádicos na população, ou epidêmica com surtos de diferentes proporções<sup>1</sup>. A incidência de DMI endêmica em países desenvolvidos da Europa, América do Norte e Austrália é historicamente baixa, com taxas de 0,3 a 3 casos por 100 000 pessoas, em que predominam os serogrupos C e B. Nos países em desenvolvimento, particularmente na África subsariana (*“cinto de meningite”*), as taxas de DMI endêmica são mais elevadas, com predominância do serogrupo A e, recentemente, têm ocorrido grandes epidemias com o serogrupo W-135<sup>1,2</sup>. Na primeira metade do século XX, o serogrupo A foi o principal responsável pela ocorrência de DMI nos países desenvolvidos, mas é agora raro nos Estados Unidos da América e Europa<sup>3</sup>.

#### **3.1 Epidemiologia do serogrupo B**

A taxa de incidência de DMI varia com a idade, sendo maior a incidência do serogrupo B em crianças com menos de 1 ano de idade, seguindo-se os adolescentes e adultos jovens<sup>6-8</sup>. Devido à introdução da vacinação sistemática contra o serogrupo C (vacinas anti-meningocócicas conjugadas do serogrupo C), é o serogrupo B que predomina atualmente na Europa, sendo responsável por 73,6% dos casos de DMI<sup>8</sup>. Nos Estados Unidos da América (EUA) os serogrupos predominantes são os C, Y e B, sendo este último, o responsável por cerca de 30 a 40% dos casos de DMI<sup>2,3</sup>.

O serogrupo B pode também causar epidemias graves, que podem persistir por cerca de 10 anos, como ocorreu em Cuba, Brasil, Noruega e Nova Zelândia. Apesar do polissacárido da cápsula do serogrupo B ser relativamente pouco imunogénico, estas epidemias foram controladas graças ao desenvolvimento de vacinas específicas para a estirpe

com base em vesículas da membrana externa (OMV). Estas eram constituídas por proteínas da membrana externa, nomeadamente a porA, por ser a mais imunogénica<sup>3,6</sup>. No entanto, esta proteína não é um alvo adequado para a produção de vacinas universais para o serogrupo B, devido à variabilidade das suas sequências de aminoácidos, e consequente perda de eficácia da vacina face a estirpes heterólogas<sup>9</sup>.

Referências bibliográficas de 2011 revelam que, nos EUA, a incidência de meningite B é historicamente baixa, 0,05 casos por 100 000 pessoas/ano, enquanto na Austrália a incidência é de 0,8 casos em 100 000 pessoas/ano. No Canadá, a incidência de meningite B encontra-se entre 0,1 a 0,9 casos por 100 000 pessoas/ano (dados de 1991 a 2011)<sup>6</sup>. Atualmente na Europa assiste-se à mais baixa taxa de incidência de DMI provocada pelo serogrupo B dos últimos 20 anos (0,77 casos por 100 000 pessoas/ano, dados de 2011)<sup>8-10</sup>.

Após a introdução da vacina meningocócica contra o serogrupo C em 2006 no Plano Nacional de Vacinação (PNV), e a introdução no mercado de vacinas conjugadas tetravalentes (contra os serogrupos A, C, W-135 e Y), para administração a viajantes e em países onde há risco de desenvolvimento de DMI dos serogrupos W135 e Y, o número de casos pelo serogrupo C tem vindo a diminuir, sendo o serogrupo B o principal responsável pelos casos de DMI em Portugal<sup>9</sup> e toda a Europa<sup>8</sup>, bem como nos EUA<sup>1</sup>, Canadá<sup>11</sup> e Austrália<sup>12</sup>.

#### **4. Doença meningocócica invasiva**

A transmissão de meningococos entre humanos ocorre através do contacto direto ou indireto com as partículas das secreções respiratórias. O desenvolvimento de DMI ocorre entre 1 a 10 dias após o contacto e depende de diversos fatores. A ausência de anticorpos bactericidas é o principal fator para o desenvolvimento de DMI. Os lactentes e crianças pequenas têm elevado risco de desenvolver DMI pois perdem parte dos anticorpos maternos antes de desenvolverem os seus próprios anticorpos. O facto de, nos adolescentes, as taxas de colonização da nasofaringe por *N. meningitidis* serem elevadas, também constitui um fator de risco nesta faixa etária. Indivíduos com deficiências congénitas ou adquiridas nas imunoglobulinas ou no sistema complemento, bem como indivíduos asplénicos, também têm maior risco de desenvolvimento de DMI. Outros fatores de risco são o fumo de tabaco, ativo ou passivo, infeções respiratórias recorrentes, bem como os aglomerados de pessoas que se verificam em dormitórios militares, prisões, escolas e residências universitárias<sup>1,2,4</sup>.

Após a colonização da nasofaringe e invasão da corrente sanguínea por parte da bactéria, a DMI pode manifestar-se de diferentes formas. O espectro de manifestações clínicas da DMI varia desde bacteriemia oculta, que se revolve espontaneamente, até à meningite ou septicemia fulminante. As duas principais formas de DMI são a meningite meningocócica e a septicemia meningocócica, podendo o mesmo doente apresentar ambas<sup>1,4</sup>.

A forma mais comum de DMI envolve o aparecimento rápido e progressivo de exantema purpúrico ou petequiral, iniciando-se geralmente pelas extremidades inferiores, e sintomas não específicos de meningite ou septicemia, como a febre. Normalmente as crianças mais pequenas têm uma progressão mais rápida dos sintomas relativamente às crianças mais velhas.

Na Europa a manifestação clínica mais comum é a forma mista de meningite e septicemia, seguindo-se a septicemia e depois a meningite<sup>4</sup>. A presença só de septicemia, tende a ter maior mortalidade do que a meningite isoladamente, sendo cerca de 20 a 80% a mortalidade no primeiro caso, e 5 a 18% no segundo<sup>1</sup>. Nos países desenvolvidos, cerca de metade da população com DMI morre nas primeiras 24 horas, aumentando esta taxa para cerca de 70% nos países em vias de desenvolvimento. Esta elevada mortalidade pode ser explicada pelo deficiente desenvolvimento dos sistemas de saúde, pelos recursos limitados, pelas dificuldades em aceder aos cuidados de saúde e pelas diferenças socioeconómicas e ambientais verificadas<sup>4</sup>. Ambas as formas de DMI apresentam sequelas a longo prazo, sendo elas neurológicas, como a perda de audição, espasticidade, convulsões, distúrbios de atenção e défice intelectual, cicatrizes e amputações<sup>1,10</sup>.

O método de confirmação da DMI é feito por deteção direta de diplococos gram-negativos numa coloração de Gram ou por isolamento de *N. meningitidis* dos fluidos corporais estéreis, como o líquido cefalorraquidiano ou sangue<sup>1</sup>.

## **5. Profilaxia e tratamento**

Devido à rápida progressão da infeção e à elevada taxa de mortalidade, a administração de antibióticos deve ser feita prontamente aos doentes em que há suspeitas de DMI. As penicilinas e cefalosporinas de 3ª geração, como a cefotaxima ou a ceftriaxona, são recomendadas para administração intravenosa<sup>13</sup>. O tratamento de suporte com corticosteróides, no tratamento de meningites bacterianas, também parece ter efeito na tentativa de diminuir a mortalidade e sequelas neurológicas<sup>1</sup>.

A forma mais eficaz de controlo da infeção meningocócica é a vacinação<sup>5,10</sup>. No entanto, a prevenção inclui não só a imunização, mas também a quimioprofilaxia daqueles que tiveram contacto com doentes infetados, de forma a evitar casos de infeção secundária. Assim, o agregado familiar do doente, as pessoas com quem contactou, nomeadamente em creches e infantários, os profissionais de saúde que não usaram as devidas medidas de proteção, e todos aqueles que tiveram contacto íntimo com as secreções respiratórias do doente até 7 dias antes do aparecimento de manifestações clínicas, devem ser alvo de administração de antibióticos (cefalosporinas de 3ª geração, ciprofloxacina ou rifampicina), o mais cedo possível<sup>1,5,13</sup>. Se a administração for feita após 14 dias desde o início dos sintomas, é provável que a quimioprofilaxia não tenha o efeito esperado<sup>1,5</sup>.

## **6. Imunização**

O desenvolvimento de imunidade natural contra *N. meningitidis* ocorre após a colonização repetida com diferentes serogrupos ou serotipos. A presença de uma bactéria entérica que expressa antígenos de reatividade cruzada e as bactérias do género *Neisseria* não patogénicas também contribuem para o desenvolvimento de imunidade natural contra a infeção meningocócica<sup>4</sup>.

A vacinação é uma estratégia de imunização artificial e constitui a prevenção primária da DMI. Atualmente existem três tipos de vacinas contra *N. meningitidis*. São elas as vacinas polissacarídicas, as vacinas polissacarídicas conjugadas com uma proteína transportadora (proteína diftérica ou toxóide tetânico) e uma vacina de quatro componentes contra o serogrupo B (Bexsero®)<sup>1,14</sup>.

### **6.1. Vacinas contra o meningococo**

Entre os anos 70 e 80, surgiram as primeiras vacinas meningocócicas baseadas no polissacarídeo capsular contra os serogrupos A, C, Y e W135<sup>2,5</sup>. Antígenos deste tipo desencadeiam uma resposta imunitária mediada pelos linfócitos B e independente dos linfócitos T, sendo imunogénicos em adultos e crianças mais velhas. Contudo, a imunidade induzida não é de longa duração (inferior a 5 anos) nem se estabelece memória imunológica<sup>2</sup>. Adicionalmente, a sua ineficácia em crianças com idade inferior a 2 anos, devido ao facto de este grupo etário não responder eficazmente a antígenos independentes dos linfócitos T, assume maior relevância tendo em conta que é nas crianças com menos de 24 meses que a

incidência de doença invasiva causada por *N. meningitidis* é maior. Assim, o desenvolvimento de vacinas polissacarídicas conjugadas, através da ligação covalente do polissacárido capsular purificado com uma proteína que atua como sua transportadora, resultou num antigénio que origina uma resposta dependente das células T. Desta forma, os linfócitos T auxiliares estimulam a maturação dos linfócitos B, tanto para as células plasmáticas produtoras de anticorpos específicos (imunoglobulinas G), como para as células de memória<sup>2,5,14</sup>.

Na década de 90 foram introduzidas as primeiras vacinas conjugadas contra o serogrupo C, que vieram colmatar as limitações das vacinas polissacarídicas. Inicialmente foram introduzidas na Europa (primeiro no Reino Unido e Espanha e progressivamente nos restantes países europeus) e mais tarde na Austrália, EUA e Canadá. No ano de 2005 foi aprovada nos EUA a primeira vacina conjugada tetravalente contra os serogrupos A, C, Y e W-135, que faz parte da vacinação de rotina em crianças e adolescentes. Atualmente existem três vacinas conjugadas tetravalentes contra os serogrupos A, C, Y e W-135, que diferem ao nível da proteína transportadora (toxóide tetânico, toxóide diftérico ou a proteína diftérica CRM127 de *Corynebacterium diphtheriae*). Em 2011 foi aprovada uma vacina conjugada contra o serogrupo A, especialmente concebida para ser introduzida no “cinto de meningite” na África subsariana<sup>2,15</sup>.

Em Portugal a comercialização da primeira vacina conjugada contra o serogrupo C (MenB) teve início na década de 2000, seguindo-se a sua implementação no PNV no ano de 2006. Atualmente são comercializadas três vacinas conjugadas contra o serogrupo C (Neisvac-C<sup>®</sup>, Meningitec<sup>®</sup>, Menjugate Kit<sup>®</sup>) e uma vacina conjugada tetravalente contra os serogrupos A, C, Y e W-135 (Menveo<sup>®</sup>)<sup>16</sup>.

## **6.2. Vacinas contra o meningococo do serogrupo B**

Devido à elevada homologia entre o polissacarídeo capsular do serogrupo B (ácido polissialílico) e alguns antigénios humanos, particularmente o glicopeptídeo de adesão celular neuronal, o desenvolvimento de uma vacina polisacarídica conjugada para este serogrupo nunca foi viável<sup>1,2,6</sup>. Assim, as estratégias para o desenvolvimento de uma vacina contra o serogrupo B tiveram de passar pela utilização de antigénios não capsulares. As primeiras vacinas concebidas contra o serogrupo B basearam-se na utilização de OMVs que expressam a porA à sua superfície e foram utilizadas no controlo de surtos epidémicos em Cuba, Nova Zelândia, Noruega e Brasil. No entanto, devido à diversidade antigénica da porA entre as diferentes estirpes do serogrupo B, esta abordagem não é viável contra a doença endémica

em regiões como a Europa e América do Norte, onde o desenvolvimento de DMI se deve a vários sero-subgrupos do tipo B<sup>1,5,6</sup>.

Os estudos com OMV sustentam que o desenvolvimento de uma vacina contra o serogrupo B tem de passar pela introdução de múltiplos antígenos de forma a cobrir um maior número de estirpes de *N. meningitidis*. Assim, através da técnica de “vacínologia reversa” foram identificados genes no genoma de *N. meningitidis* que codificassem alvos imunogénicos presentes na superfície celular bacteriana. Esta abordagem foi utilizada para a construção da primeira vacina de multicomponentes contra o serogrupo B (4CMenB) aprovada em 2013 na União Europeia, Canadá e Austrália como Bexsero® pela empresa *Novartis Vaccines and Diagnostics*<sup>®1,12</sup>.

## **7. Vacina meningocócica de multicomponentes contra o serogrupo B (4CMenB)**

A disponibilidade e acesso ao genoma de um microorganismo mudou radicalmente o desenvolvimento de vacinas. O genoma representa uma lista virtual de todos os antígenos proteicos que um agente patogénico pode expressar. Este facto tornou possível identificar as proteínas expressas à superfície de um microorganismo de uma forma reversa, ou seja, partindo do genoma em vez de culturas de microorganismos<sup>17</sup>.

No final dos anos 90, a técnica de “vacínologia reversa” foi utilizada para analisar o genoma completo de uma estirpe de meningite B (MC58) e identificar, com base no genoma, os antígenos capazes de induzir uma resposta imunológica, com produção de anticorpos bactericidas em modelos animais. Os candidatos mais promissores foram incluídos na investigação de formulações de vacinas contra um espectro alargado de estirpes do serogrupo B, difundidas por todo o mundo<sup>12</sup>.

### **7.1. Desenvolvimento**

O meningococo do serogrupo B representa o primeiro exemplo no desenvolvimento de vacinas a partir da técnica de “vacínologia reversa” (Figura 2)<sup>5</sup>. O processo começou com a sequenciação completa do genoma da estirpe MC58 de *N. meningitidis* que revelou cerca de 2000 proteínas. Com o objetivo de identificar potenciais antígenos a incluir na vacina, estas proteínas foram analisadas utilizando algoritmos de bioinformática para identificar a sua potencial localização à superfície bacteriana. As proteínas que se previam ser expressas à superfície ou secretadas foram expressas em *E. Coli*, através da técnica de ADN recombinante. As regiões do genoma que codificam essas proteínas foram amplificadas por

PCR e clonadas em *E. Coli*, que após terem sido expressas, foram purificadas e testadas para avaliar o seu potencial de indução da produção de anticorpos bactericidas<sup>17</sup>. Cada proteína recombinante purificada foi utilizada para imunizar murganhos e a resposta imunológica foi analisada através de um ensaio imunoenzimático de *Western Blot*. Para o efeito foram utilizados o extrato celular total e as proteínas da membrana externa, que foram purificadas de forma a verificar a expressão proteica. A localização à superfície das proteínas alvo foi confirmada pelo ensaio *Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay*, e por citometria de fluxo do tipo *Fluorescence-activated cell sorting*. Por fim, foi avaliada a atividade bactericida do soro (SBA), que é a medida aceite para correlação com a proteção em humanos. Desta análise surgiram 28 proteínas com capacidade de induzir a produção de anticorpos bactericidas no soro<sup>5,17</sup>.

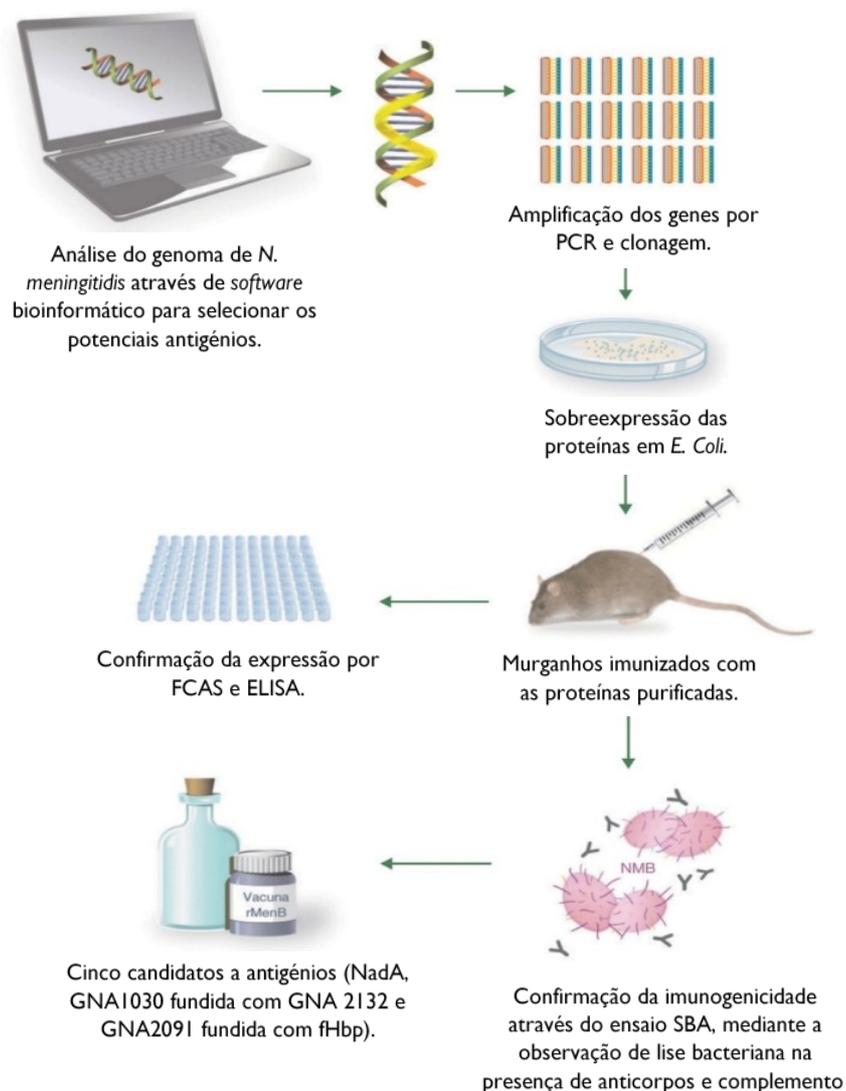


Figura 2 – Processo de obtenção da vacina 4CMenB mediante a técnica de “vacinologia reversa”<sup>5</sup>.

A seleção dos antígenos candidatos a integrar a vacina foi feita de acordo com capacidade destes induzirem proteção alargada contra uma diversidade de estirpes no ensaio SBA, ou através da proteção passiva observada nos ensaios realizados com murganhos<sup>5,8</sup>. As proteínas que satisfizeram estes critérios foram denominadas de antígenos derivados do genoma de *Neisseria* (GNA, do inglês *Genome-derived Neisseria Antigens*), incluindo o GNA 2132, antígeno de *Neisseria* de ligação à heparina (NHBA, do inglês *Neisserial heparine binding antigen*), o GNA 1870, proteína de ligação ao fator H (fHbp) e o GNA1994, a adesina A de *Neisseria* (NadA)<sup>12,18</sup>. Adicionalmente foram introduzidos dois antígenos, o GNA1030 e o GNA2091, por terem induzido proteção imunológica em determinados ensaios, tendo sido fundidos com o NHBA e fHbp com o objetivo de melhorar e alargar a proteção<sup>5,8</sup>.

Inicialmente a vacina continha as três proteínas recombinantes, NHBA-GNA1030, NadA e GNA2091-fHbp, e foi denominada de rMenB. Posteriormente, foi adicionada a OMV da estirpe da Nova Zelândia, NZ98/254, que expressa o serosubtipo PI.4 da porA, de forma a obter maior proteção contra o serogrupo B, tendo sido denominada de 4CMenB. A adição desta OMV deveu-se aos resultados positivos que foram obtidos com a vacina baseada em OMV no controlo do surto epidémico na Nova Zelândia, como referido anteriormente<sup>12,18</sup>.

Apesar de nenhum dos antígenos conferir proteção contra todas as estirpes, a combinação dos vários antígenos numa vacina de multicomponentes confere maior cobertura, minimizando a probabilidade de evasão bacteriana e emergência de estirpes mutantes<sup>17</sup>.

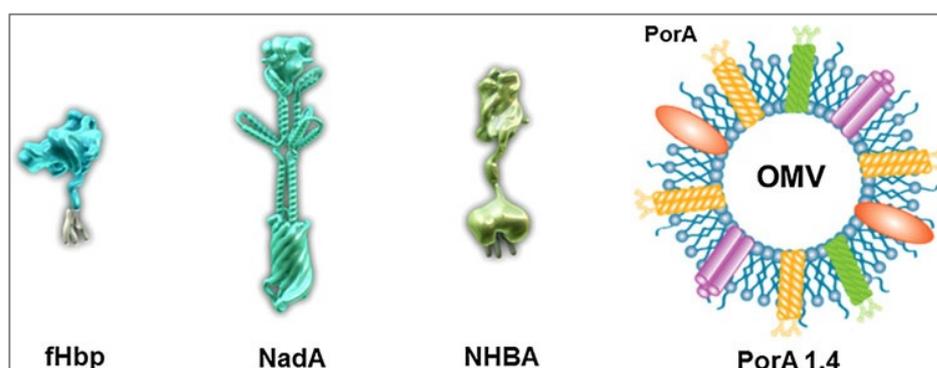


Figura 3 – Representação dos componentes antígenicos de 4CMenB<sup>12</sup>.

## 7.2. Componentes da vacina

A vacina meningocócica contra o serogrupo B encontra-se na forma de suspensão injetável, numa seringa pré-cheia, numa dose de 0,5 ml, sendo constituída por três antígenos proteicos e um não proteico (Tabela 1)<sup>5,17,19</sup>. Uma vez que os antígenos foram produzidos

através da técnica de ADN recombinante, como acima mencionado, a vacina é designada por “rADN, adsorvido”. O termo “adsorvido” deve-se ao facto de os antigénios se encontrarem fixados em hidróxido de alumínio com o objetivo de induzir uma melhor resposta imunológica<sup>20</sup>.

Tabela 1 – Componentes da vacina 4CmenB e doses de cada componente<sup>5</sup>.

<b>50 µg da proteína recombinante de fusão NHBA de <i>N. meningitidis</i>.</b>
<b>50 µg da proteína recombinante NadA de <i>N. meningitidis</i>.</b>
<b>50 µg da proteína recombinante de fusão fHbp de <i>N. meningitidis</i>.</b>
<b>25 µg de OMV da estirpe NZ98/254, medida como a quantidade de proteína total que contém a porA PI.4.</b>

Os componentes NadA, GNA2091-fHbp e NHBA-GNA1030 estão adsorvidos em 1,5 mg de hidróxido de alumínio, 3,25 mg de NaCl e 10 mM de histidina. Cada um dos antigénios incluídos na vacina foi caracterizado funcional e imunologicamente, tendo cada um deles um determinado papel como fator de virulência na patogénese meningocócica (Tabela 2)<sup>5,17</sup>.

Tabela 2 – Função dos antigénios incluídos na vacina 4CMenB para a patogénese bacteriana de *N. meningitidis*<sup>5</sup>.

<b>NadA</b>	<b>Promove a adesão e invasão das células epiteliais do hospedeiro. Liga-se às células dendríticas derivadas dos monócitos e aos macrófagos, o que pode melhorar a resposta imunológica. Assim, anticorpos específicos contra esta proteína podem interferir na colonização prevenindo a existência de indivíduos portadores.</b>
<b>fHbp</b>	Uma lipoproteína da superfície de <i>N. meningitidis</i> . Liga-se ao inibidor da via alternativa do complemento no hospedeiro (fator H), evitando assim a ação do complemento e aumentando a sobrevivência da bactéria. O bloqueio desta proteína aumenta a capacidade do sistema imune em eliminar o microorganismo.
<b>NHBA</b>	Uma lipoproteína da superfície de <i>N. meningitidis</i> , alvo de proteases humanas e meningocócicas. Na ausência de cápsula, a sua ligação à heparina melhora a sobrevivência da bactéria no soro humano, podendo facilitar a ligação a tecidos do hospedeiro.
<b>OMV</b>	A proteção que conferem é muito específica, uma vez que se deve principalmente ao antigénio imunodominante porA, que é muito variável. A sua inclusão na vacina aumenta a imunogenicidade, para além de oferecer proteção para as estirpes que expressam o serosubtipo porA PI.4.

### 7.3. Âmbito de imunização, doses e posologia recomendada

A vacina anti-meningocócica do serogrupo B é indicada para utilização em lactentes a partir dos 2 meses de idade, crianças, adolescentes e adultos até aos 50 anos de idade. Atualmente, está disponível na Europa, Canadá e Austrália. Nos EUA a vacina ainda está sob avaliação da *Food and Drug Administration*, sendo apenas utilizada como medida profilática na presença de surtos<sup>11,19</sup>. A vacina é administrada por via intramuscular, preferencialmente na parte anterolateral da coxa em lactentes e no músculo deltoide em indivíduos mais velhos<sup>11</sup>.

O decréscimo do nível de anticorpos implica uma dose de reforço no segundo ano de vida em lactentes e crianças até 2 anos de idade, não tendo sido estabelecida a necessidade de doses de reforço adicionais para manter imunidade protetora a longo prazo. Em adolescentes e adultos não foi estabelecida a necessidade de doses de reforço (Tabela 3)<sup>11,19</sup>.

Tabela 3 – Esquema vacinal aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA)<sup>19</sup>.

<b>Grupo Etário</b>	<b>Imunização primária</b>	<b>Reforço</b>
<b>Lactentes dos 2 aos 5 meses de idade</b>	Três doses com, no mínimo, 1 mês de intervalo	Uma dose entre os 12 e os 23 meses de idade
<b>Lactentes não vacinados dos 6 aos 11 meses de idade</b>	Duas doses com, no mínimo, 2 meses de intervalo	Uma dose entre os 12 e os 23 meses de idade com, no mínimo, 2 meses de intervalo entre a série primária e a dose de reforço
<b>Crianças dos 12 aos 23 meses de idade</b>	Duas doses com, no mínimo, 2 meses de intervalo	Uma dose com um intervalo de 12 a 23 meses entre a série primária e a dose de reforço
<b>Crianças dos 2 aos 10 anos</b>	Duas doses com, no mínimo, 2 meses de intervalo	Sem reforço
<b>Adolescentes (a partir dos 11 anos) e adultos</b>	Duas doses com, no mínimo, 1 mês de intervalo	Sem reforço

A distribuição do número total de casos de DMI causada pelo serogrupo B tem um pico de incidência ao sexto mês de idade, sendo este facto determinante na escolha do esquema de vacinação mais adequado<sup>9</sup>. Nos ensaios clínicos de imunogenicidade realizados em lactentes e crianças, os participantes receberam três doses de Bexsero<sup>®</sup> aos 2, 3 e 4 meses ou aos 2, 4 e 6 meses, e uma dose de reforço no segundo ano de vida, a partir dos 12 meses de idade. Com o esquema de vacinação aos 2, 4, e 6 meses de idade, o nível protetor

de anticorpos bactericidas é atingido aos 7 meses de idade podendo diminuir em 25,2% o número de casos de DMI causada pelo serogrupo B em crianças com menos de 12 meses. Por outro lado, no esquema de imunização “acelerado” (aos 2, 3 e 4 meses) apesar de se atingir um nível de imunidade protetora aos 5 meses de idade, há um decréscimo acentuado até à dose de reforço aos 12 meses. No entanto, este esquema de vacinação pode diminuir em 48,5% o número de casos de DMI causada pelo serogrupo B em crianças com menos de 12 meses<sup>9,19</sup>. Este segundo cenário está, de certa forma, concordante com as recomendações da Comissão de Vacinação e Imunização do Reino Unido, de um esquema vacinal de duas doses (aos 2 e 4 meses, com reforço aos 12 meses de idade) com o objetivo de conferir proteção aos 5 meses de idade<sup>9</sup>. Num estudo realizado pelo Departamento de Doenças Infeciosas do Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, o padrão de incidência de DMI por meningococos do serogrupo B em crianças portuguesas com menos de 12 meses de idade, sugere que pode haver benefício na utilização de um esquema de vacinação acelerado (2, 3 e 4 meses de idade) com proteção mais precocemente adquirida, possibilitando a redução do pico de incidência aos 6 meses de idade observado nos dez anos do estudo (entre 2003 a 2012)<sup>11</sup>.

A vacina anti-meningocócica pode ser administrada em simultâneo com outras vacinas, nomeadamente com a vacina contra o tétano, difteria, tosse convulsa acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inativada, hepatite B, sarampo, papeira, rubéola, varicela e a vacina antipneumocócica heptavalente (Prevenar<sup>®</sup>). Os ensaios clínicos realizados com as vacinas acima mencionadas demonstraram que a resposta imunológica destas em coadministração com a vacina Bexsero<sup>®</sup> não foi afetada, uma vez que a taxa de anticorpos produzidos não foi inferior à observada na administração individual das mesmas<sup>8,19</sup>. Devido ao risco aumentado de febre na administração concomitante com outras vacinas, sensibilidade no local de injeção e irritabilidade, deve ser considerada a administração isolada de Bexsero<sup>®</sup> sempre que possível. Quando a administração é concomitante com outras vacinas, o local de injeção deve ser distinto<sup>5,8,19</sup>.

#### **7.4. Imunogenicidade e eficácia**

A cobertura da vacina 4CMenB foi avaliada pelo Sistema de Tipagem de Antígenos Meningocócicos, do inglês *Meningococcal Antigen Typing System*, que relaciona perfis antigénicos de estirpes de meningococos do serogrupo B com a capacidade de eliminação das estirpes através do ensaio de anticorpos séricos bactericidas na presença de

complemento humano (hSBA)<sup>18</sup>. Desta forma, a percentagem de estirpes meningocócicas suscetíveis de serem neutralizadas pelos anticorpos induzidos pela vacina representa a percentagem de cobertura da vacina. Assim, a percentagem de cobertura estimada para a 4CMenB varia entre 73 a 87% nos países Europeus<sup>8</sup>.

Devido à baixa incidência de DMI, é difícil estabelecer a efetividade de uma vacina na prevenção da doença. Assim, a eficácia de Bexsero<sup>®</sup> não foi avaliada em ensaios clínicos, tendo sido determinada indiretamente através da demonstração da indução da resposta de anticorpos séricos bactericidas para cada um dos antigénios, utilizando um conjunto de quatro estirpes de referência de meningococos do serogrupo B. A imunogenicidade induzida pela vacina foi avaliada através de estudos multicêntricos, aleatórios e controlados, em que os participantes foram desde crianças com mais de 2 meses a adultos com 50 anos de idade<sup>11,19</sup>. Inicialmente a resposta imunológica foi definida como a percentagem de doentes que atingiram um título de anticorpos igual ou superior a 4 no ensaio hSBA<sup>11,18,19</sup>. No entanto, nos estudos de fase III subsequentes, foi usado um limite igual ou superior a 5 de forma a assegurar que, com um intervalo de confiança de 95%, o resultado é pelo menos 4<sup>12</sup>.

No ensaio hSBA, a atividade bactericida é calculada *in vitro* através da determinação do número de meningocócos mortos pelos anticorpos presentes na amostra de soro de indivíduos vacinados, na presença do complemento exógeno (Figura 4)<sup>21</sup>.

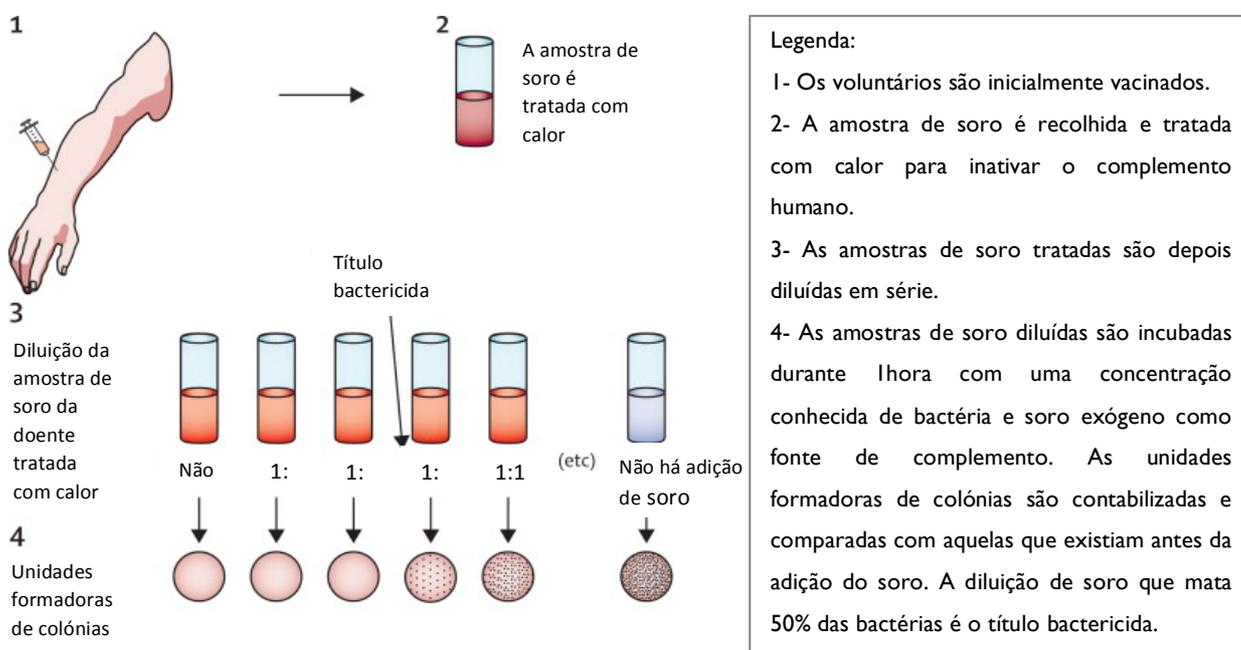


Figura 4 – Representação esquemática do ensaio hSBA<sup>21</sup>.

Os dois principais estudos realizados com crianças foram o V72P12 e o V72P13, ambos realizados na Europa e com início em 2008. Os adolescentes, que representam o segundo maior grupo alvo para vacinação, foram objeto de um grande estudo realizado no Chile também com início em 2008, denominado de V72P10<sup>12</sup>.

Em 2012, Gossger e colegas publicaram os resultados do estudo V72P12 realizado em lactentes com menos de 2 anos de idade em que, após um mês de uma série de três doses da vacina, 99 a 100% dos doentes atingiram níveis alvo de anticorpos bactericidas para os antígenos fHbp e NadA, sendo que para a porA PI.4 a percentagem de participantes que atingiu os níveis alvo foi de 79 a 86%<sup>11,12</sup>.

Os resultados do segundo maior estudo realizado com lactentes (V72P13) foram publicados por Vesikari e colegas, revelando que 84 a 100% dos lactentes produziram títulos de anticorpos bactericidas superiores ou iguais a 5 para todos os antígenos da vacina (fHbp, NadA, NHBA e porA PI.4), um mês após uma série de três doses da vacina. Apesar do título de anticorpos ter diminuído até aos 12 meses, principalmente para a porA PI.4, estes voltaram aos níveis alvo ( $\geq 5$ ) em 95 a 100% dos participantes após a dose de reforço aos 12 meses de idade<sup>11,12</sup>. No estudo V72P10 realizado em adolescentes, 92 a 97% dos participantes produziram níveis de anticorpos iguais ou superiores a 4 para os antígenos porA PI.4, fHbp e NadA um mês após uma dose da vacina, sendo que um mês após duas doses administradas com um intervalo de 1, 2 ou 6 meses essa percentagem aumentou para 99 a 100%. Os participantes que receberam 2 doses com 1 ou 2 meses de intervalo ainda tinham títulos de anticorpos bactericidas iguais ou superiores a 4 para pelo menos um dos antígenos da vacina aos 6 meses após a primeira dose. A média geométrica do título de anticorpos (GMT, do inglês *Geometric mean titer*) após três doses da vacina foi semelhante à obtida após duas doses de vacinação, revelando que uma terceira dose da vacina não promove nenhum benefício adicional. Assim, este estudo veio corroborar que nos adolescentes é preferível um esquema de vacinação de duas doses com um intervalo de administração entre 1 a 6 meses<sup>12</sup>.

Num estudo de continuidade do anterior (V72P10E1), foi avaliada a persistência da resposta imunológica dos 18 aos 24 meses após a última vacinação sendo que, 77 a 94% dos participantes que receberam duas doses da vacina mantiveram um título de anticorpos igual ou superior a 4, sendo significativamente maior que aquele observado após apenas uma dose da vacina, mas não significativamente menor que aquele observado nos participantes que receberam três doses da vacina<sup>12</sup>.

Nos estudos em adultos, após a administração de, também, duas doses da vacina com intervalos de um ou dois meses entre doses, as respostas imunológicas obtidas foram semelhantes às obtidas em adolescentes com o mesmo esquema de vacinação. Não existem dados sobre a utilização de Bexsero® em indivíduos com uma resposta imunológica diminuída, pelo que a vacinação de indivíduos imunocomprometidos poderá não resultar numa resposta de anticorpos protetores<sup>19</sup>.

Para a estirpe de referência do antigénio NHBA não estão disponíveis resultados de todos os esquemas de vacinação efetuados<sup>19</sup>.

## **7.5. Segurança e efeitos indesejáveis**

Os dados de segurança foram obtidos através de 10 ensaios clínicos controlados, aleatorizados, com cerca de 8.000 participantes que receberam pelo menos uma dose da vacina, em que foram incluídos lactentes com mais de 2 meses de idade, crianças, adolescentes e adultos até 50 anos de idade<sup>8,11,19</sup>.

Em lactentes e crianças até aos 10 anos de idade, as reações adversas mais frequentes foram perda de apetite, sonolência, irritabilidade, choro involuntário, diarreia, vômitos, erupções cutâneas, febre (acima de 38°C) e sensibilidade no local de injeção<sup>18</sup>. Em lactentes e crianças com menos de 2 anos, a frequência de ocorrência de febre foi maior quando Bexsero® foi administrada concomitantemente com outras vacinas de rotina, do que quando foi administrada isoladamente. A febre pode surgir nas primeiras 6 horas, resolvendo-se espontaneamente entre 36 a 48 horas. A administração de antipiréticos reduz a incidência de febre, assim como outras reações adversas locais e sistémicas, sem afetar a resposta imunitária induzida pela vacina<sup>22</sup>.

Em adolescentes e adultos, as reações adversas locais e sistémicas observadas com maior frequência foram dor no local de injeção, mialgia, artralgia, cefaleias, fadiga e náuseas<sup>11</sup>.

A ocorrência de reações adversas com a administração da vacina 4CMenB é na generalidade aceitável, uma vez que a severidade destas é leve a moderada<sup>23</sup>.

## **8. Aprovação da vacina em Portugal, na Europa e outros países**

A vacina contra o meningococo do serogrupo B (Bexsero®) foi autorizada na Europa por procedimento centralizado a 14 de Janeiro de 2013. Após a aprovação pela EMA, as

agências reguladoras de cada país pronunciaram-se acerca das condições de comercialização da mesma<sup>8</sup>.

No Reino Unido, a vacina faz parte do calendário nacional de vacinação com um esquema de 2+1 doses, aos 2, 4 e 12 meses. Na Polónia e Áustria a vacina está a ser avaliada para inclusão no calendário nacional de vacinação. Noutros países e regiões autónomas, como a República Checa, as regiões de Saxónia (Alemanha) ou as regiões italianas de Apúlia, Basilicata e Toscana já introduziram a vacina nos seus calendários de vacinação. Outros países como a Alemanha e a França estão a avaliar toda a informação disponível<sup>8</sup>.

Na Austrália está a ser ponderada a vacinação oficial de crianças com menos de 24 meses e adolescentes entre os 15 e os 19 anos, assim como em grupos de risco. Nos EUA a vacina ainda não foi aprovada pela *Food and Drug Administration*, tendo sido utilizada através de um procedimento de urgência em dois surtos independentes de meningite B em duas Faculdades (Princeton e Santa Bárbara), em mais de 14.000 estudantes. No Canadá, a vacinação de crianças entre os 2 e os 20 anos de idade já começou a ser feita de forma sistemática no Québec<sup>8</sup>.

Em Portugal, a vacina começou a ser comercializada em Abril de 2014<sup>9</sup> e é recomendada pela Sociedade de Infeciologia Pediátrica para administração a todas os lactentes, crianças e adolescentes nos esquemas recomendados pela EMA (Tabela 3), para proteção contra a DMI causada pelo serogrupo B<sup>10</sup>.

## 9. Imunidade de grupo

A imunidade de grupo surge como um efeito indireto da vacinação e consiste na proteção dos indivíduos não vacinados, por redução da circulação e transmissão do agente infeccioso na população através da vacinação<sup>24,25</sup>.

A capacidade da vacina 4CMenB em produzir imunidade de grupo, através da prevenção da colonização assintomática da nasofaringe, parece ser uma hipótese promissora na eliminação da DMI causada pelas estirpes do serogrupo B cobertas pela vacina<sup>11</sup>. No entanto, na ausência de imunidade de grupo, a vacina apenas impede a ocorrência de doença invasiva, não impedindo a infeção e colonização da nasofaringe dos indivíduos vacinados. Neste contexto, os indivíduos vacinados podem constituir veículos de transmissão da doença aos não vacinados, mesmo sendo portadores assintomáticos<sup>9,26</sup>.

A experiência com o uso de vacinas polissacarídicas (não indutoras de imunidade de grupo) para o meningococo do serogrupo C, em campanhas de vacinação na década de

1990, mostrou que quando a cobertura da vacina é elevada, ou seja, quando a percentagem de estirpes de meningococos abrangidas pela vacina é elevada, surgem efeitos indiretos indesejáveis, como o risco de ocorrência de DMI em indivíduos não vacinados ser duas vezes superior. Assim, a utilização da vacina 4CMenB na população mais vulnerável (crianças com menos de um ano), constitui uma medida profilática, sem os efeitos indesejados referidos anteriormente, uma vez que a taxa de portadores assintomáticos neste grupo etário é quase nula<sup>9,26</sup>.

## 10. Custo-efetividade da vacina

Em Portugal, a vacina contra o meningococo do serogrupo B é comercializada pela *Novartis Vaccines and Diagnostics*<sup>®</sup>, tem um preço de venda ao público de 95,06 €, não é comparticipada pelo Sistema Nacional de Saúde e não faz parte do PNV<sup>10, 22</sup>.

No Reino Unido foi realizado um estudo de custo-efetividade com base num modelo de predição que incluiu vários esquemas de vacinação e a possibilidade de obtenção de imunidade de grupo. Na ausência de imunidade de grupo a vacinação aos 2, 3, 4 e 12 meses preveniria 27% dos casos de doença e seria custo-efetiva para nove libras. Com a produção de imunidade de grupo, o mesmo esquema de vacinação associado a um reforço no início da adolescência poderia prevenir até 71% dos casos após 10 anos e ser custo-efetiva para 17 libras. Contudo, em Fevereiro de 2014, numa última análise, a Comissão de Vacinação e Imunização do Reino Unido reviu a recomendação e considerou a vacina custo-efetiva desde que o preço seja baixo<sup>27</sup>.

Atualmente, em Portugal, a informação disponível sobre a única vacina licenciada contra o meningococo do serogrupo B não é ainda suficiente para fundamentar uma eventual política de vacinação, uma vez que não é conhecida a concordância dos antígenos da vacina com as estirpes circulantes no país responsáveis pela DMI causada pelo serogrupo B, nem é conhecido o efeito de imunidade de grupo conferido pela vacina bem como a duração da imunidade após vacinação<sup>10, 11</sup>.

Assim, a informação definitiva sobre o custo-efetividade da vacina não pode ser obtida sem a implementação de programas de imunização<sup>28</sup>. A monitorização rigorosa da vacina após a sua implementação, é necessária para avaliar os efeitos imediatos e a longo-prazo nos grupos alvo e na população em geral. A avaliação da epidemiologia da doença após a implementação da vacina pode responder a questões chave como a amplitude do efeito da

vacina contra as muitas estirpes que se encontram em circulação e os efeitos no transporte e portanto, na imunidade de grupo<sup>26</sup>.

## **11. Desenvolvimentos futuros**

A monitorização da emergência de estirpes regionais é uma das considerações a ter em conta relativas à eficácia da vacina 4CMenB, uma vez que a pressão seletiva exercida por esta pode potencialmente conduzir ao aparecimento de estirpes mutantes e consequentemente a redução da eficácia da vacina, sendo o *Meningococcal Antigen Typing System* uma eficiente ferramenta na monitorização de variações de estirpes de MenB<sup>12,18</sup>.

Como em todas as vacinas recentemente aprovadas, são necessários estudos adicionais de longa duração para traçar um perfil de segurança mais global da vacina. Além disso, à medida que vão surgindo novas vacinas, particularmente para lactentes e crianças, a eficácia e segurança de 4CMenB quando usada concomitantemente com estas deve ser reavaliada<sup>12</sup>.

Em relação à hipótese da vacina produzir imunidade de grupo, foi recentemente divulgado um relatório preliminar de um estudo levado a cabo em Inglaterra para determinar o impacto da vacina 4CMenB e da quadrivalente MenACWY no transporte de meningococos na nasofaringe de estudantes universitários (NCT01214850), que mostrou existir influência no transporte nasofaríngeo de meningococos do serogrupo B. No entanto, os resultados ainda não foram totalmente reportados e avaliados<sup>11,12</sup>.

Outras vacinas baseadas em proteínas do serogrupo B utilizando uma abordagem diferente da usada com 4CMenB estão em desenvolvimento. A vacina que está numa fase de desenvolvimento mais avançada é a rLP2806, que pertence ao grupo Pfizer® e está atualmente a ser estudada em ensaios clínicos de fase III. Esta vacina é baseada em formas lipídicas de duas subfamílias imunologicamente distintas (A e B) da proteína fHbp, que é expressa na grande maioria das estirpes de MenB<sup>12,18</sup>.

## **12. O papel do farmacêutico**

De acordo com a OMS, a vacinação permite salvar 3 milhões de vidas todos os anos, o que se traduz em importantes ganhos em termos de saúde pública<sup>29</sup>. No entanto, uma das causas da variação da cobertura vacinal nos países desenvolvidos, é a recusa da vacinação pelos pais<sup>30</sup>.

A não adesão às vacinas é tão antiga como a própria vacinação e os profissionais envolvidos devem encarar a vacinação como uma oportunidade de promover a educação para a saúde. A tomada de consciência da população das suas responsabilidades face ao seu estado de saúde, torna-se uma vantagem para o processo de mudança, pois a participação consciente e informada é determinante no sucesso de uma intervenção na comunidade<sup>30</sup>.

Em Portugal, a administração de vacinas não incluídas no PNV é um dos serviços de promoção da saúde que podem ser prestados nas farmácias, de acordo com a Portaria n.º 1429/2007 de 2 de Novembro. A Farmácia Comunitária, que se encontra no ponto final da cadeia de frio, pode oferecer uma maior garantia de estabilidade do medicamento até à sua administração, uma vez que a vasta rede de cobertura geográfica das farmácias comunitárias permite uma maior acessibilidade da população ao medicamento e administração técnica do mesmo, quando necessário. A administração de vacinas em farmácia comunitária é executada por farmacêuticos com formação adequada reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos e é efetuada dentro das máximas condições de segurança para o doente e profissional de saúde<sup>31</sup>.

Desta forma, o farmacêutico, como agente de saúde pública, deverá promover a vacinação, uma vez que este é um método eficaz de prevenção e controlo da doença, que não acarreta riscos de maior para o indivíduo. Assim, a vacinação contra o meningococo do serogrupo B deve ser incentivada junto dos pais e encarregados de educação de crianças com menos de 12 meses (faixa etária de maior risco de desenvolvimento de DMI), quando o custo da vacina é suportável pelo agregado familiar<sup>21</sup>. No entanto, os pais e encarregados de educação devem ser alertados para os possíveis efeitos secundários, bem como para o número de doses a administrar.

### 13. Referências bibliográficas

1. DWILOW, R.; FANELLA, S. – **Invasive meningococcal disease in the 21st century - An update for the clinician.** Curr. Neurol. Neurosci. Rep., 15:2 (2015).
2. CHANG, Q., TZENG, Y.L., STEPHENS, D.S. – **Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention.** Clinical Epidemiology, 4 (2012), 237-245.
3. ROUPHAEL, N.G.; STEPHENS, D. S. – **Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology.** Methods Mol. Bio., 799 (2012), 1-20.
4. SABRA, A., BENGER, J. – **Meningococcal disease in children: a clinical review.** The Turkish Journal of Pediatrics, 53 (2011), 477-488.
5. GIL, A., BARRANCO, D., BATALLA, J., BAYAS J.M., CAMPINS, M., GORROTXATEGI, B., LLUNCH, J., MARTIÓN-TORRES, F., MELLADO, M.J., MORENO-PÉREZ, D., URIEL, B., VÁZQUEZ, J.A. – **Prevención de la enfermedad meningocócica por el serogrupo B mediante una vacuna de 4 componentes.** An Pediatr., 16:4 (2014), 259.e1-259.e23.
6. KAAIJK, P., VAN DER ENDE, A., LUYTJES, W. – **Routine vaccination against MenB Considerations for implementation.** Human Vaccines and Immunotherapeutics, 10:2 (2014), 310-316.
7. GRANOFF, D.M. – **Review of meningococcal group B vaccines.** Clin. Infect. Dis. 50:S2 (2010), S54-S65.
8. MORENO-PÉREZ, D., ÁLVAREZ GARCIA, F.J., FÉRNANDEZ ARÍSTEGUI, J., ORTEGA CILLERUELO, M.J., CORRETGER RAUET, J.M., GARCIA SÁNCHEZ, N., HERNÁNDEZ MERINO, A., ORTIGOSA DEL CASTILLO, L., RUIZ-CONTRERAS, J. – **Vacunación frente al meningococo B. Posicionamiento del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.** An. Pediatr, 82:3 (2015), 198.e1-198.e9.
9. SIMOES, M.J., FERNANDES, T., GONÇALVES, P., BETTENCOURT, C., FURTADO C. – **Doença meningocócica do serogrupo B (MenB) em Portugal: uma reflexão sobre estratégias de imunização.** Boletim Epidemiológico Observações, 3:10 (2014), 28-32.
10. CAVACO, A., GOUVEIA, C., RODRIGUES, F., PRATA, F., VARANDAS, L. – **Recomendações sobre vacinas: atualização 2014.** Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica (SIP) e Sociedade Portuguesa de Pediatria (SPP), 2014.

11. BUCK, M.L. – **Investigational use of meningococcal serogroup B vaccine.** *Pediatric Pharmacotherapy*, 20:7 (2014).
12. O'RYAN, M., STODDARD, J., TONEATTO, D., WASSIL, J., DULL P.M. – **A multi-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): the clinical development program.** *Drugs*, 74 (2014), 15-30.
13. COHN, A.; MACNEIL, J. – **Meningococcal disease.** In: *VDP Surveillance Manual*, 5<sup>th</sup> Edition, Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2011.
14. MENDES, A.P. – **Novas vacinas conjugadas.** *Revista da Ordem dos Farmacêuticos*, 45 (2002), 3-4.
15. **Vaccine-preventable diseases and vaccines.** In: *International Travel and Health*, WHO, 2012, 26-29.
16. CARAMONA, M., ESTEVES, A.P., GONÇALVES, J., MACEDO, T., MENDONÇA, J., OSSWALD, W., PINHEIRO, R.L., RODRIGUES, A., SEPODES, B., TEIXEIRA, A.A. – **Prontuário Terapêutico – II.** INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP / Ministério de Saúde, Dezembro de 2012. ISBN: 978-989-8369-11-6.
17. DAVIDE, S., MATTHEW, J.B., SANJAY, R., MARZIA, M.G., RINO, R. – **The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens.** *Vaccine*, 30:2 (2012), B87-B97.
18. MCINTOSH, E.D., CAREY, V., TONEATTO, D., DULL, P., WASSIL, J. – **Prevention of rare diseases: how revolutionary techniques can help vulnerable individuals – the example of serogroup B meningococcal infection.** *Ther. Adv. Vaccines*, 3:1 (2015), 13-23.
19. Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. – **Bexsero: European Public Assessment Report - Product information.** Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., 2015. [Acedido a 12 de Março de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human\\_med\\_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002333/human_med_001614.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
20. European Medicines Agency – **Resumo do EPAR destinado ao Público.** EMA, 2012. [Acedido a 12 Março de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002333/WC500137857.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR__Summary_for_the_public/human/002333/WC500137857.pdf)

21. ROBINSON, J.L. – **Immunization for meningococcal serogroup B – What does the practitioner need to know?** Paediatr. Child Health, 19:2 (2014), 91-94.
22. INFARMED, Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. – **Infomed - base de dados de medicamentos de uso humano**. Lisboa: INFARMED. [Acedido a 1 de Junho de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med\\_id=54634&dci=&nome\\_comer=YmV4c2Vybw==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma\\_farmac=&atc=&disp=&estado\\_aim=&pesquisa\\_titular=&cft=&grupo\\_produto=&pagina=1](http://www.infarmed.pt/infomed/detalhes.php?med_id=54634&dci=&nome_comer=YmV4c2Vybw==&dosagem=&cnpem=&chnm=&forma_farmac=&atc=&disp=&estado_aim=&pesquisa_titular=&cft=&grupo_produto=&pagina=1)
23. CARTER, N.J. – **Multicomponent Meningococcal serogroup B vaccine**. BioDrugs, 27 (2013), 263-274.
24. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) – **Community Immunity ("Herd Immunity")**. Washington, Vaccines.gov, 2015. [Acedido a 24 de Abril de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.vaccines.gov/basics/protection/>
25. CALÉ, M.E.S.; VALENTE, P.M. – **Informação em vacinação**. In: PNV - Divulgação de Boas Práticas, DGS, Lisboa, 2014.
26. ANDREWS, S.M.; POLLARD, A. – **A vaccine against serogroup B Neisseria meningitidis: dealing with uncertainty**. Lancet Infect. Dis., 14:5 (2014), 426-434.
27. CHRISTENSEN, H., HICKMAN, M., EDMUNDS, W.J., TROTTER, C.L. – **Introducing vaccination against serogroup B meningococcal disease: An economic and mathematical modelling study of potential impact**. Vaccine, 31 (2013), 2638-2646.
28. SOUSA, M., – **Uma vacina contra a Neisseria meningitidis serogrupo B: Lidar com a incerteza**. Rev. Med. Geral Fam., 30 (2014), 412-414.
29. World Health Organization (WHO) – **Health topics - Immunization**. Geneva: WHO, 2015. [Acedido a 24 de Abril de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.who.int/topics/immunization/en/>
30. COSTA, I.F.C.B.T., SANTOS, M.I.M.P., SILVA, I.M.R.R.B., SILVA, A.J. – **Promoção da adesão à vacinação: revisão sistemática**. In: Congresso Internacional de Saúde Familiar e Comunitária, 1, Coimbra, 2014.
31. Ordem dos Farmacêuticos – **Reconhecimento da formação de farmacêuticos - Administração de vacinas e medicamentos injetáveis em farmácia comunitária**. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos, 2013. [Acedido a 24 de Abril de 2015]. Disponível na Internet: [http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer\\_pt/docs/articleFile987.pdf](http://www.ordemfarmaceuticos.pt/xFiles/scContentDeployer_pt/docs/articleFile987.pdf)