

## AVALIAÇÃO DO EFEITO PROTETOR DE VACINA POLISSACARÍDICA ANTIMENINGOCÓCICA DO GRUPO C, EM CRIANÇAS DE 6 A 36 MESES \*

Augusto E. TAUNAY \*\*  
Roger A. FELDMAN \*\*\*  
Carlos de Oliveira BASTOS \*\*\*\*  
Paulo A. Ayrosa GALVÃO \*\*\*\*  
José de Souza MORAIS \*\*\*\*\*  
Ivan de Oliveira CASTRO \*\*\*\*

RIALA6/459

TAUNAY, A. E.; FELDMAN, R. A.; BASTOS, C. O.; GALVÃO, P. A. A.; MORAIS, J. S. & CASTRO, I. O. — Avaliação do efeito protetor de vacina polissacarídica antimeningocócica do grupo C, em crianças de 6 a 36 meses. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 38(2):77-82, 1978.

RESUMO: É descrita a metodologia adotada para comprovar o efeito protetor de uma vacina antimeningocócica (laboratório Merck, Sharp & Dohme) que foi usada na vigência de uma epidemia, que ocorreu na cidade de São Paulo, de doença meningocócica cujo agente etiológico foi identificado como sendo *Neisseria meningitidis* do grupo C. Para essa avaliação, foram escolhidas crianças cuja idade variou de 6 a 36 meses, vacinadas no período de 12 a 22 de dezembro de 1972, num total de 134.549, das quais 67.299 receberam a vacina e as restantes foram injetadas com um placebo (toxóide diftérico-tetânico). O seguimento dos casos pôde ser feito até 3 de junho de 1974 quando teve que ser interrompido por motivo de ocorrência de nova epidemia, quando pacientes passaram a ser internados em vários hospitais e não mais em um único, como vinha sendo feito até então. Da avaliação feita pôde-se concluir que aquelas crianças que tinham na época da vacinação 24 a 36 meses de idade e que receberam a vacina antimeningocócica podem ser consideradas como tendo apresentado menor risco em adquirir a doença meningocócica, quando o seu agente foi a *N. meningitidis* do grupo C.

DESCRITORES: vacina polissacarídica antimeningocócica; *Neisseria meningitidis*, sorogrupo C; meningite meningocócica.

### INTRODUÇÃO

O sucesso da quimioprofilaxia na eliminação de pequenos surtos de infecção meningocócica, principalmente em comunidades fechadas, fez com que fossem abandonadas as pesquisas relativas à imunização ativa,

com a finalidade de impedir a disseminação da doença. O aparecimento de cepas de *Neisseria meningitidis* resistentes aos sulfonamídicos, que são as drogas de escolha para a quimioprofilaxia, fez com que se tentassem novamente métodos profiláticos baseados na imunização ativa dos grupos de risco.

\* Realizado no Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP, no Hospital Emílio Ribas, São Paulo, SP e no Serviço de Epidemiologia e Estatística do Departamento Regional da Saúde da Grande São Paulo, São Paulo, SP.

\*\* Do Instituto Adolfo Lutz.

\*\*\* Do Center for Disease Control, Atlanta, Ga.

\*\*\*\* Do Hospital Emílio Ribas.

\*\*\*\*\* Do Serviço de Epidemiologia e Estatística.

Tal objetivo foi atingido por um grupo de pesquisadores do Hospital Walter Reed<sup>2,3,4</sup> que isolaram de culturas de *N. meningitidis* polissacarídeos de alto peso molecular que, quando injetados no homem são capazes de induzir a formação de anticorpos específicos não só hemaglutinantes como também bactericidas. Seu emprego como método profilático em comunidades militares se mostrou bastante eficiente, reduzindo significativamente o número de casos de infecção meningocócica no pessoal militar<sup>1</sup>. Todavia, o seu valor como profilático em comunidades abertas não foi verificado, o que não impediu que a vacina fosse usada em pequenos grupos de população de vários grupos etários<sup>5</sup> para verificar se no seu uso haveria alguma contra-indicação.

Quando em 1972 começaram a se avolumar os casos de meningite meningocócica provocados pela *N. meningitidis* do grupo C na Grande São Paulo, o Ministério da Saúde colocou à disposição da Secretaria da Saúde de São Paulo 200.000 doses de vacina polissacarídica antimeningocócica do grupo C.

A circunstância de ser a primeira vez em que a vacina seria utilizada num surto epidêmico em comunidade aberta fez com que fosse criada uma comissão de especialistas de várias áreas para que definissem os objetivos a serem atingidos e a metodologia a ser empregada para avaliar os resultados da vacinação. Por indicação da comissão, o esquema que vem a seguir foi aceito.

## MATERIAL E MÉTODO

1. *Vacina*: vacina antimeningocócica produzida pelo Laboratório Merck, Sharp & Dohme, constituída de polissacarídeos de alto peso molecular extraídos da cápsula de *N. meningitidis*, grupo C.

2. *Dose*: 50  $\mu$  por via subcutânea.

3. *Grupo a ser vacinado*: crianças nascidas no período de 01 de novembro de 1969 a 01 de maio de 1972, de 6 a 36 meses de idade.

4. *Grupo testemunho*: crianças do mesmo grupo etário que foram inoculadas com toxóide diftérico-tetânico.

5. *Seleção do grupo*: a decisão sobre a inclusão num ou noutro grupo foi feita mediante sorteio, baseado em números aleatórios, dos números de ordem de apresentação das crianças em cada posto de vacinação. Previamente haviam sido preparadas as listas separando em dois grupos todos os números que viriam posteriormente a representar a ordem de apresentação das crianças.

Cada criança a ser vacinada recebia um cartão com o número correspondente à sua apresentação num ou noutro grupo onde também constava o seu nome, dia em que foi vacinada e local.

6. *Período de vacinação*: de 12 de dezembro de 1972 a 22 do mesmo mês.

7. *Controle das crianças vacinadas que vieram a ficar doentes*: uma vez que praticamente todos os casos suspeitos de meningite bacteriana vão ter ao Hospital Emílio Ribas, aí foi montado um esquema para que todas as crianças, dentro dessa faixa etária, que para aí fossem removidas com suspeita de infecção meningocócica, fossem perfeitamente identificadas e submetidas a todos os exames necessários para confirmação de suspeita clínica, a cargo do Instituto Adolfo Lutz.

8. *Exames julgados necessários*: bacterioscopia pelo método de Gram de todo o líquido cefalorraquidiano juntamente com a sementeira em meios de culturas adequados\*; imunoeletroforese cruzada do líquido cefalorraquidiano frente a um soro específico antimeningocócico<sup>6</sup>; hemaglutinação passiva com hemácias humanas sensibilizadas com polissacarídeos específicos extraídos de amostras de *N. meningitidis* do grupo C, em duas amostras de sangue, uma colhida no momento da hospitalização e a segunda quando da alta e, sempre que possível, um mês após a cura<sup>7</sup>.

9. *Conceito da confirmação etiológica*: foram considerados como de infecção meningocócica por *N. meningitidis* do grupo C todos os casos nos quais um dos exames acima enumerados, exceção feita à bacterioscopia, fosse positivo; quando se tratava da hemaglutinação passiva, só foram considerados aqueles nos quais o título hemaglutinante da segunda amostra foi pelo menos duas vezes maior.

Usando essa metodologia até 31/12/1973, o Instituto Adolfo Lutz confirmou o diagnóstico clínico de infecção meningocócica do grupo C em 52 das crianças que foram vacinadas e que vieram ao hospital com suspeita clínica de meningite bacteriana<sup>8</sup>. A observação se prolongou até os primeiros dias de junho de 1974, quando a ocorrência de uma segunda onda epidêmica causada pela *N. meningitidis* do grupo A obrigou o internamento dos pacientes em vários outros hospitais, tornando assim impossível o seguimento dos casos.

Da tabela 1 constam os 22 postos onde foi executada a vacinação, o número de crianças vacinadas em cada um deles e a distribuição por grupos etários. Do total de 134.549 vacinados, 67.299 receberam a vacinação antimeningocócica.

\* MELLES, C. E. A.; ESPER, M. R. N. R.; DINIZ, J. M. P.; ADELINO, M. G. F.; TAUNAY, A. E. & ROSSI, C. V. — Estudo comparativo de métodos diagnósticos das meningites purulentas. A ser publicado na *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo*, em 1978.

TABELA 1  
 Secretaria de Estado da Saúde  
 Coordenadoria de Saúde da Comunidade  
 DEPARTAMENTO REGIONAL DA SAÚDE DA GRANDE SÃO PAULO  
 Divisão de Estudos e Programas  
 Serviço de Epidemiologia e Estatística  
 VACINA CONTRA A MENINGITE  
 De 12 a 15 e de 18 a 22/12/72

Reg.	Distritos Sanitários	VACINA ANTIMENINGOCÓCICA			Total	PLACEBO TOXÓIDE DIFTÉRICO-TETÂNICO			Total
		De 6 meses a 11 meses e 29 dias	De 12 meses a 23 meses e 29 dias	De 24 meses a 36 meses		De 6 meses a 11 meses e 29 dias	De 12 meses a 23 meses e 29 dias	De 24 meses a 36 meses	
R1-1	Santa Cecília	435	684	634	1.753	444	668	668	1.780
	Belenzinho	727	1.172	1.136	3.035	638	1.160	1.179	3.027
	Vila Mariana	385	617	607	1.609	360	649	601	1.610
R1-2	Vila Maria	654	1.173	1.165	2.992	642	1.173	1.156	2.971
	Penha de França	1.327	2.456	2.110	5.893	1.390	2.475	2.222	6.087
	São Miguel Paulista	1.044	1.897	1.728	4.669	1.011	1.894	1.816	4.721
R1-3	Jabaquara	767	1.494	2.121	4.382	732	1.537	2.193	4.562
	Vila Prudente	1.073	2.076	3.016	6.165	1.132	2.215	2.936	6.283
	Ipiranga	608	1.210	1.551	3.369	591	1.188	1.533	3.362
R1-4	Tucuruví	650	1.388	1.268	3.306	696	1.382	1.279	3.357
	N. S. O.	1.013	1.807	2.517	5.337	1.013	1.864	2.432	5.309
	Lapa	739	1.392	1.130	3.261	763	1.443	1.110	3.316
	Butantã	664	1.309	1.584	3.557	660	1.330	1.566	3.556
	Santo Amaro	1.593	2.753	2.478	6.824	1.554	2.690	2.511	6.755
Santana	285	515	458	1.258	280	518	520	1.318	
—	Hospital F. Morato	193	349	657	1.199	167	311	468	946
DAIM	Parque Botucatu	247	559	521	1.327	327	527	453	1.307
	Guaianazes	481	962	1.022	2.465	403	846	920	2.169
	Vila Formosa	559	945	915	2.419	474	782	1.049	2.305
	Vila Pirituba	213	445	341	999	224	426	381	1.031
	Rio Pequeno	179	316	433	928	174	293	414	881
	Jardim da Saúde	129	223	200	552	159	235	203	597
—	Total	13.965	25.742	27.592	67.299	13.934	25.656	27.660	67.250

TAUNAY, A.E.; FELDMAN, R.A.; BASTOS, C.O.; GALVAO, P.A.A.; MORAIS, J.S. & CASTRO, I.O. — Avaliação do efeito protetor de vacina polissacarídica antimeningocócica do grupo C, em crianças de 6 a 36 meses. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 38(2):77-82, 1978.

## RESULTADOS

Os resultados estão configurados nas tabelas 2, 3 e 4.

Na tabela 3 verificamos que, se estes dados forem tomados em conjunto, não existem diferenças significativas entre o grupo vacinado e o grupo testemunho. No entanto, se analisarmos os mesmos resultados levando em consideração a distribuição da doença pelos diferentes grupos etários, constata-se uma diferença significativa no grupo de 24 a 36 meses, principalmente quando a confirmação do diagnóstico clínico foi feita através do isolamento e identificação de bactéria.

Dos 85 casos que ocorreram em crianças vacinadas, se eliminarmos os 9 nos quais a sintomatologia clínica foi confirmada pela presença de diplococos Gram-negativos no líquido cefalorraquidiano, ainda nos restam 76 nos quais a etiologia da doença pôde ser comprovada pelo laboratório. Desses, 31, ou seja 40,8%, ocorreram em crianças previamente vacinadas com o polissacarídeo específico e 45, ou seja 59,2%, em crianças que receberam o placebo.

O desdobramento dos dados acima por grupos etários representados pela tabela 4 permite uma melhor avaliação do que ocorreu.

TABELA 2

*Crianças vacinadas em dezembro de 1972 que vieram a ser internadas no Hospital Emílio Ribas com meningite purulenta, no período de 01/01/1973 a 03/06/1974*

Tipo de infecção	N.º de crianças com meningite purulenta após vacinação prévia com:		Total
	Vacina anti-meningocócica C	Placebo toxóide diftérico-tetânico	
Infecção meningocócica tipo C	31	45	76
Presença de diplococos			
Gram negativos	5	4	9
Causa indeterminada	9	14	23
Outra origem	10	0	10
Infecção meningocócica tipo A	0	4	4
<b>TOTAL</b>	<b>55</b>	<b>67</b>	<b>122</b>

TABELA 3

*Crianças vacinadas em dezembro de 1972 que tiveram doença meningocócica por Neisseria meningitidis, grupo C e método que serviu para comprovação etiológica*

Idade	Vacina	Cultura	I.E.F.	Hemagl.	D.G.N.	Total
6 meses a	Antimenin-gocócica C	4	1	0	2	7
11 meses e 29 dias	Toxóide diftérico-tetânica	3	2	3	1	9
12 meses a	Antimenin-gocócica C	11	2	4	2	19
23 meses e 29 dias	Toxóide diftérico-tetânica	11	3	3	2	19
24 meses a	Antimenin-gocócica C	5	1	3	1	10
36 meses	Toxóide diftérico-tetânica	15	2	3	1	21
—	<b>Total</b>	<b>49</b>	<b>11</b>	<b>16</b>	<b>9</b>	<b>85</b>

Cultura: identificação de *Neisseria meningitidis*, grupo C.

I.E.F.: imunoelctroforese cruzada, soro *N. meningitidis* do grupo C.

Hemagl.: hemaglutinação passiva com hemácias sensibilizadas com polissacarídeos de *N. meningitidis* do grupo C.

D.G.N.: diplococos Gram-negativos.

TAUNAY, A.E.; FELDMAN, R.A.; BASTOS, C.O.; GALVÃO, P.A.A.; MORAIS, J.S. & CASTRO, I.O. — Avaliação do efeito protetor de vacina polissacarídica antimeningocócica do grupo C, em crianças de 6 a 36 meses. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 38(2):77-82, 1978.

TABELA 4

Ocorrência de meningite meningocócica, grupo C, em crianças previamente vacinadas com vacina específica e com placebo: distribuição por grupos etários

Grupo etário *	Placebo toxóide diftérico-tetânico	Vacina antime-ningocócica C	Total
De 6 a 11 meses	8	5	13
De 12 a 23 meses	17	17	34
De 24 a 36 meses	20	9	29

\* Idades em dezembro de 1972.

Evidentemente caberá uma avaliação estatística somente no primeiro e terceiro grupos. No caso presente foi escolhido o método do "risco relativo" com estimativa do correspondente "intervalo de confiança".

Para as crianças de 6 a 11 meses que receberam o placebo comparadas às vacinadas, os valores achados sugerem que a menor incidência de casos entre as vacinadas pode ser atribuída a simples variação do acaso.

Os valores encontrados para as crianças que receberam a vacina e o placebo no grupo

de 24 a 36 meses de idade estão acima do limiar adotado para a significância estatística, indicando que as crianças vacinadas podem ser consideradas como tendo apresentado menor risco em adquirir meningite meningocócica por *N. meningitidis* do grupo C\*.

#### Agradecimentos

A avaliação dos resultados foi feita pelo Dr. Paulo de Mello Freire a quem muito agradecemos.

RIALA6/459

TAUNAY, A. E.; FELDMAN, R. A.; BASTOS, C. O.; GALVÃO, P. A. A.; MORAIS, J. S. & CASTRO, I. O. — Assessment of the protection conferred by anti-group C meningococcal polysaccharide vaccine to 6 to 36 month-old children. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 38(2):77-82, 1978.

SUMMARY: A description is made of the methodology employed to assess the protection conferred by the Merck, Sharp & Dohme anti-meningococcal vaccine which was used a mass vaccination campaign conducted in the City of São Paulo, Brazil, during an epidemic. The etiologic agent of this epidemic was identified as type C *Neisseria meningitidis*. For the assessment, 6 to 36 month-old children were chosen among those vaccinated from December 12 to 22, 1972. The sample included 67,299 children who received the vaccine and 67,299 who received a placebo (diphtheric-tetanic toxoide). Surveillance of the total 134,549 children was made until June 3, 1974, when it was interrupted because of the occurrence of a new epidemic during which patients were admitted to various hospitals rather than to a single one, as in the study epidemic. It was concluded that those children who were 24 to 36 month-old at the time of vaccination showed a lower attack rate when the agent was type C *N. meningitidis*.

DESCRIPTORS: vaccine, polysaccharide meningococcal; *Neisseria meningitidis*, serogroup C; meningitis, meningococcal.

\* O diagnóstico bacteriológico assim como o diagnóstico imunológico foram realizados na Seção de Bacteriologia (Chefe: Dr. Gil V. A. Pessoa) e na Seção de Imunologia (Chefe: Dra. Augusta K. Takeda) do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, SP

TAUNAY, A.E.; FELDMAN, R.A.; BASTOS, C.O.; GALVÃO, P.A.A.; MORAIS, J.S. & CASTRO, I.O. — Avaliação do efeito protetor de vacina polissacarídica antimeningocócica do grupo C, em crianças de 6 a 36 meses. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 38(2):77-82, 1978.

---

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARTENSTEIN, M. S.; GOLD, R.; ZIMMERLY, J. G.; WYLE, F. A. & HARKINS, C. — Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *New Engl. J. Med.*, 282:417-20, 1970.
2. GOTSCHLICH, E. C.; GOLDSCHNEIDER, I. & ARTENSTEIN, M. S. — Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J. exp. Med.*, 129: 1367-84, 1969.
3. GOTSCHLICH, E. C.; GOLDSCHNEIDER, I. & ARTENSTEIN, M. S. — Human immunity to the meningococcus. V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *J. exp. Med.*, 129: 1385-95, 1969.
4. GOTSCHLICH, E. C.; LIU, T. Y. & ARTENSTEIN, M. S. — Human immunity to the meningococcus. III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J. exp. Med.*, 129: 1349-65, 1969.
5. MONTO, A. S.; BRANDT, B. L. & ARTENSTEIN, M. S. — Response of children to *Neisseria meningitidis* polysaccharide vaccines. *J. infect. Dis.*, 127: 394-400, 1973.
6. PALHARES, M.; GELLI, D. S.; ALMEIDA, M. C. R.; MELLIS, C. E. A.; TAKEDA, A. K. & TAUNAY, A. E. — Pesquisa de polissacarídeos de *Neisseria meningitidis* do grupo C no líquido cefalorraquidiano por imunoelctroforese cruzada em acetato de celulose. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 33: 85-9, 1973.
7. TAKEDA, A. K.; TAUNAY, A. E.; SCALABRINI, L. G. P. & CASTRO, I. O. — Anticorpos antipolissacarídeo C de *Neisseria meningitidis*: detecção através da hemaglutinação passiva em soros de pacientes e de vacinados. *Rev. Inst. Adolfo Lutz*, 34: 127-33, 1974.
8. TAUNAY, A. E.; GALVÃO, P. A.; MORAES, J. S.; GOTSCHLICH, E. C. & FELDMAN, R. A. — Disease prevention by meningococcal serogroup C polysaccharide vaccine in preschool-children: results after eleven months in São Paulo, Brazil. *Pediatr. Res.*, 8(4): 429, 1974. [Abstract]

Recebido para publicação em 23 de setembro de 1977.