

Recomendações Sobre a Vacina Contra *Neisseria meningitidis*

Recommendations on Vaccination against *Neisseria meningitidis*

Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Acta Pediatr Port 2018;49:201-7
DOI: 10.21069/APP.2018.14091

Resumo

Este trabalho sobre a vacina contra *Neisseria meningitidis* é o primeiro de uma série de cinco, que compõem as recomendações da Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria, atualizadas em 2018, para vacinas não incluídas no programa nacional de vacinação. Os restantes quatro trabalhos, a publicar também na Acta Pediátrica Portuguesa abordam as vacinas contra o papiloma vírus humano no género masculino, contra rotavírus, contra a varicela e contra o vírus da hepatite A.

Palavras-chave: Criança; Infecções Meningocócicas; *Neisseria meningitidis*; Portugal; Vacinação; Vacinas Meningocócicas

Abstract

This paper on vaccination against *Neisseria meningitidis* is the first of a series of five on the recommendations of the Vaccine Committee of the Society of Paediatric Infectious Diseases and the Portuguese Society of Paediatrics, updated in 2018, for vaccines not included in the Portuguese national immunisation programme. The other four papers, also to be published in Acta Pediátrica Portuguesa, discuss the recommendations for vaccination against human papillomavirus in males, rotavirus, varicella and hepatitis A virus.

Keywords: Child; Meningococcal Infections; Meningococcal Vaccines; *Neisseria meningitidis*; Portugal; Vaccination

Introdução

A doença meningocócica é uma infeção causada por *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*). Embora estejam descritos 13 grupos, a quase totalidade dos casos de doença são provocados pelos grupos A, B, C, Y, W e X.¹ Apesar de todos poderem causar surtos ou epidemias, a distribuição temporal e geográfica não é uniforme. Na Europa, nas últimas décadas, predominaram os grupos B e C, tendo o último diminuído drasticamente após introdução da vacina conjugada. Desde 2009, em Inglaterra e País de Gales, tem-se assistido a um aumento

do número de casos de doença invasiva meningocócica (DIM) causada pelo grupo W complexo clonal (cc) 11,² posteriormente observado noutros países.³ Desde 2010, houve também aumento do número de casos de DIM causada pelo grupo Y em alguns países europeus, em particular na Escandinávia.⁴ Em África, com a introdução em programas nacionais da vacina meningocócica conjugada contra o grupo A, assistiu-se a uma redução das epidemias por este grupo. Em 2017, os grupos C, X e W foram responsáveis pela quase totalidade dos casos de meningite por *N. meningitidis* neste continente.⁵ Nos Estados Unidos da América (EUA), em 2016, o grupo B foi responsável por 34,9% dos casos de DIM em todas as faixas etárias, seguido pelo C (26,6%) e pelo Y (14%).⁶ O homem é o único reservatório conhecido de *N. meningitidis*, que coloniza a orofaringe.⁷ A taxa de colonização é variável ao longo da vida, atingindo um pico na adolescência e nos adultos jovens.⁷ A duração do estado de portador é variável, de apenas alguns dias a semanas ou mesmo meses. A transmissão faz-se pessoa a pessoa, pelas secreções respiratórias de um portador são ou indivíduo doente. O período de incubação é, habitualmente, de três a quatro dias, mas pode variar de dois a sete. Nos países industrializados, a maioria dos casos de DIM ocorre nos meses de inverno e na primavera e afeta sobretudo os lactentes e crianças pequenas e, em alguns países, também os adolescentes.

Classicamente a infeção meningocócica apresenta-se com febre e exantema petequial ou purpúrico. As mani-

Correspondência

Luís Varandas
lvarandas@gmail.com
Hospital Dona Estefânia, R. Jacinta Marto, 1169-045 Lisboa, Portugal
Recebido: 08/02/2018 | Aceite: 09/02/2018

festações clínicas mais graves são a sépsis e a meningite, podendo apresentar-se as duas formas no mesmo doente. A taxa de letalidade situa-se entre os 5% e os 14%, sendo que 11% a 19% sobrevivem com alguma sequela a longo prazo,⁸ entre elas, sequelas neurológicas, perda de audição, cicatrizes cutâneas e amputações. A forma mais eficaz de controlo da infeção meningocócica é a prevenção através da vacinação.

Epidemiologia em Portugal

A vacina conjugada contra o meningococo C está disponível em Portugal desde 2002, no mercado privado, tendo sido incluída no programa nacional de vacinação (PNV) em 2006, o que levou à quase ausência de casos de doença por este grupo nos últimos anos.⁴ Os dados nacionais mais recentes da vigilância epidemiológica de base laboratorial do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, mostram uma redução da incidência global da DIM de 1,99 casos por 100 000 habitantes em 2003, para 0,53 em 2014⁹ e 0,41 em 2016 (comunicação pessoal de Simões MJ, *14th Congress of the European Meningococcal and Haemophilus Disease Society*, 2017). Observou-se um decréscimo muito importante do número de casos de DIM por *N. meningitidis* do grupo C a partir de 2004, resultante da utilização da vacina, e um decréscimo dos casos por *N. meningitidis* do grupo B a partir de 2008, que poderá ser explicado pela natureza cíclica da DIM.⁹ De realçar que a incidência global da DIM é máxima nos lactentes (com redução nos últimos anos de 24,0 por 100 000 habitantes em 2008-2013 para 15,8 em 2014), diminui de forma acentuada até a adolescência e mantêm-se relativamente estável, em valores baixos, durante a idade adulta.⁹

Na última década, o grupo B foi predominante, com percentagens que variaram entre 47,9% e 90,5%, respetivamente, em 2003 e 2008.⁹ Em 2015 e 2016, 72,7% e 77,5% das estirpes identificadas pertenciam a este grupo, com um número total de casos tendencialmente decrescente (comunicação pessoal de Simões MJ, *14th Congress of the European Meningococcal and Haemophilus Disease Society*, 2017). Os dados da distribuição por grupo etário, mostram que a DIM causada pelo grupo B tem um perfil característico, com um pico de incidência aos 6 meses de idade. Em crianças menores de 1 ano de idade, entre 2003 e 2013, 67,1% (159/237) dos casos de DIM causados pelo grupo B ocorreram até aos 6 meses de idade, inclusive. A taxa de letalidade global por DIM nos anos de 2003 a 2014 variou entre 2,2% e 10,6% (média de 7,0%); a partir dos 45 anos, a taxa de letalidade é crescente, atingindo valores superiores a 30%.⁹

Em Portugal, foram realizados dois estudos de colonização, numa população de estudantes universitários, na mesma área geográfica, em anos diferentes, utilizando reação em cadeia da polimerase nas secreções orofaríngeas. No primeiro estudo, em 2012, a taxa de colonização global foi de 14,5%, sendo de 2,5% para o grupo B¹⁰ e no segundo, em 2016, as taxas foram de 12,5% e 1,7% respetivamente (comunicação pessoal de Ferraz A, 18^o Congresso Nacional de Pediatria, 2017).

Vacinas contra *N. meningitidis* do grupo B

O polissacárido da cápsula do meningococo B é pouco imunogénico e possuiu homologia estrutural com tecido neuronal humano, pelo que o desenvolvimento de vacinas contra o meningococo B se centrou em antigénios não capsulares, particularmente em proteínas da membrana externa. Atualmente estão disponíveis duas vacinas contra meningococo B baseadas em antigénios proteicos:

Bexsero[®], GSK

Bexsero[®] está indicada para a imunização ativa de indivíduos com 2 ou mais meses de idade contra DIM causada por *N. meningitidis* do grupo B. Cada dose de vacina contém 50 µg de proteína de fusão NHBA (proteína de ligação à heparina), 50 µg de proteína NadA (adesina A) e 50 µg de proteína de fusão fHbp (proteína de ligação ao fator H) recombinantes de *N. meningitidis* do grupo B e 25 µg de vesículas de membrana externa (VME) de *N. meningitidis* do grupo B estirpe NZ98/254, medidas como a quantidade de proteína total com PorA P1.4, adsorvidos em 0,5 mg de hidróxido de alumínio.¹¹ A imunização com Bexsero[®] destina-se a estimular a produção de anticorpos bactericidas que reconheçam os antigénios NHBA, NadA, fHbp e PorA P1.4 presentes na vacina. Atendendo a que a sua expressão é variável nas diferentes estirpes, espera-se que aquelas que expressem níveis suficientes de pelo menos um dos antigénios, sejam passíveis de eliminação pelos anticorpos induzidos pela vacina. Para avaliar a potencial capacidade de eliminação das estirpes foi desenvolvida uma técnica denominada *meningococcal antigen typing system* (MATS, sistema de tipagem de antigénios meningocócicos). A utilização desta técnica em mais de 1000 estirpes de *N. meningitidis* do grupo B, recolhidas em 2007 e 2008, em cinco países europeus, estimou que 78% (intervalo de confiança 63%-90%) apresentavam perfil antigénico potencialmente suscetível aos anticorpos induzidos pela vacina.¹² Esta percentagem variou de 69% em Espanha até 87% em Itália.¹² O estudo das estirpes portuguesas revelou uma cobertura estimada

de 68% dos isolados da *N. meningitidis* do grupo B causadores de DIM no nosso país.¹³ Contudo, dados mais recentes, sugerem que esta técnica é conservadora, correspondendo 70% de cobertura estimada pelo MATS a 88% de atividade bactericida do soro humano.^{14,15} No entanto, a cobertura estimada poderá variar ao longo do tempo numa mesma região.¹⁶

A eficácia de Bexsero® foi inferida pela demonstração de indução de anticorpos séricos bactericidas, avaliados pelo *human serum bactericidal assay* (hSBA), utilizando um conjunto de quatro estirpes de referência de *N. meningitidis* do grupo B. Ao longo do processo de desenvolvimento da vacina foram realizados vários ensaios clínicos em lactentes com idade superior a 2 meses, adolescentes e adultos para avaliação da imunogenicidade e segurança.^{11,17} A imunogenicidade da vacina foi também avaliada num estudo clínico de fase 3 em crianças e adolescentes, dos 2 aos 17 anos, com deficiências do complemento, asplenia ou disfunção esplénica.¹¹ A vacina demonstrou ser imunogénica em todos os grupos etários estudados. A diminuição dos anticorpos foi documentada 12 a 36 meses após a administração da dose de reforço aos 12, 18 ou 24 meses.¹⁸

Bexsero® pode ser administrada, em simultâneo, com qualquer um dos seguintes antigénios de vacinas monovalentes ou combinadas: difteria, tétano, tosse convulsa acelular, *Haemophilus influenzae* tipo b, poliomielite inativada, hepatite B, pneumocócico heptavalente conjugado, sarampo, papeira, rubéola, varicela e meningococo do grupo C conjugado. Não existem dados sobre a administração simultânea com a vacina contra a tuberculose (BCG).

A vacina demonstrou, também, ser segura. Devido ao risco aumentado de febre, sensibilidade no local da injeção, alterações nos hábitos alimentares e irritabilidade quando a Bexsero® é administrada concomitantemente com as vacinas acima mencionadas, pode ser considerada vacinação separada. A utilização profilática de paracetamol reduz a incidência e gravidade da febre, sem afetar a imunogenicidade desta ou das vacinas de rotina. Além do paracetamol, o efeito de outros anti-pi-réticos na resposta imunitária não foi estudado.

O Reino Unido foi o primeiro país a introduzir uma vacina meningocócica para o grupo B no seu PNV, tendo sido iniciada a imunização com Bexsero® em setembro de 2015. A vacina é administrada a crianças aos 2, 4 e 12 meses de idade, juntamente com as restantes vacinas de rotina. Foi realizado um programa de *catch up* a crianças com 3 e 4 meses de idade aquando da administração das outras imunizações de rotina. É administrado paracetamol a todas as crianças na imunização dos 2 meses. Os primeiros dados de efetividade, 10

meses após a introdução da vacina no PNV, demonstram uma redução de 82,9% de todos os casos de DIM causada por meningococo do grupo B, e uma redução de 94,2% dos casos causados por estirpes de meningococo B potencialmente preveníveis pela vacina.¹⁹

O esquema vacinal aprovado pela European Medicines Agency (EMA) para a vacina Bexsero® é apresentado na Tabela 1. No entanto, esquemas de vacinação com duas doses e reforço aos 11-12 meses, semelhantes ao adotado no Reino Unido, mostraram ser igualmente imunogénicos.^{20,21}

Sendo a febre um efeito secundário frequente, em particular quando a Bexsero® é dada em simultâneo com outras vacinas, recomenda-se a administração de paracetamol, no momento da vacinação ou pouco tempo depois, podendo ser administradas mais duas tomas com intervalos de 4-6 horas, o que reduzirá a febre, não havendo evidência de interferência com significado na resposta imunitária.²²

Trumenba®, Pfizer

Trumenba® está indicada na imunização ativa de indivíduos a partir dos 10 anos de idade para a prevenção da DIM causada por *N. meningitidis* do grupo B. Trumenba® é uma vacina composta por duas variantes lipidadas da fHbp, uma de cada subfamília A e B. Cada dose da vacina contém 60 µg de fHbp da subfamília A e 60 µg de fHbp da subfamília B de *N. meningitidis* do grupo B.²³

A imunização com Trumenba® destina-se a estimular a produção de anticorpos bactericidas que reconhecem a fHbp expressa por *N. meningitidis*. O teste *meningococcal antigen surface expression* (MEASURE) foi desenvolvido para relacionar o nível de expressão de fHbp na superfície de estirpes de *N. meningitidis* do grupo B com a capacidade de eliminação dessas estirpes, medida através do hSBA. Na Europa, mais de 96% dos isolados de *N. meningitidis* do grupo B expressam na sua superfície variantes da fHbp de uma das duas subfamílias. A análise de mais de 2150 isolados de *N. meningitidis* grupo B, obtidos entre 2000 e 2014, de sete países europeus, EUA e Canadá, demonstrou que mais de 91% expressavam níveis suficientes de fHbp para que fossem suscetíveis aos efeitos bactericidas dos anticorpos induzidos pela vacinação.^{23,24}

A eficácia de Trumenba® foi inferida pela demonstração da indução de anticorpos bactericidas séricos para quatro estirpes de teste do meningococo do grupo B. As quatro estirpes de teste expressam variantes da fHbp representativas das duas subfamílias (A e B) e, quando consideradas em conjunto, são representativas das estirpes do meningococo do grupo B causadoras de doença invasiva. A imunogenicidade da vacina foi ainda avaliada com um painel de 10 estirpes adicionais, cada uma

Tabela 1. Resumo da posologia de Bexsero®

Grupo etário	Imunização primária	Intervalos entre doses primárias	Dose de reforço
Lactentes*, 2-5 meses	Três doses*	Não inferior a um mês	Uma dose entre os 12 e 15 meses de idade ^{†,‡}
Lactentes não vacinados, 6-11 meses	Duas doses	Não inferior a dois meses	Uma dose no segundo ano de vida com um intervalo de pelo menos dois meses entre a série primária e a dose de reforço [‡]
Crianças não vacinadas, 12-23 meses	Duas doses	Não inferior a dois meses	Uma dose com um intervalo de 12 a 23 meses entre a série primária e a dose de reforço [‡]
Crianças, 2-10 anos	Duas doses	Não inferior a dois meses	Não estabelecida [§]
Adolescentes (a partir dos 11 anos) e adultos [¶]	Duas doses	Não inferior a um mês	Não estabelecida [§]

* A segurança e eficácia de Bexsero® em lactentes com menos de 8 semanas de idade não foram ainda estabelecidas.

† Caso seja adiada, a dose de reforço não deve ser administrada após os 24 meses de idade.

‡ Ver secção 5.1 do resumo das características do medicamento de Bexsero®. A necessidade e altura de administração de doses de reforço adicionais não foi ainda determinada.

§ Ver secção 5.1 do resumo das características do medicamento de Bexsero®.

¶ Não existem dados para adultos com mais de 50 anos de idade.

expressando uma variante diferente da fHbp.²⁵ Estas avaliações adicionais apoiam e aumentam a amplitude de cobertura da vacina demonstrada pelas respostas às quatro estirpes principais. A imunogenicidade de Trumenba® após duas ou três doses foi avaliada em indivíduos dos 11 aos 18 anos de idade na Europa, e após três doses em indivíduos dos 10 aos 25 anos de idade a nível global. A vacina demonstrou ser imunogénica e segura em todos os grupos etários estudados.²⁶⁻³⁰ A persistência de imunogenicidade foi documentada até um período máximo de 48 meses.³¹

Trumenba® pode ser administrada concomitantemente com qualquer uma das seguintes vacinas: difteria (dose reduzida), tétano, tosse convulsa acelular e poliomielite (dTpa-VIP), vacina contra infeção por vírus do papiloma humano de quatro genótipos, vacina meningocócica conjugada para os serogrupos A, C, W e Y (MenACWY) e vacina contra tétano, difteria e tosse convulsa acelular, doses reduzidas (Tdpa).

O esquema vacinal aprovado pela EMA para a vacina Trumenba® é apresentado na Tabela 2.

Recomendações

A Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria recomenda:

1. Vacinação de crianças dos 2 meses aos 2 anos, nos esquemas 2+1 ou 3+1 com Bexsero®; nos esquemas 2+1

a dose de reforço deverá ser administrada aos 12 meses.

2. A administração da vacina, a título individual, a crianças com idades entre os 2 anos e os 10 anos com Bexsero®, no esquema recomendado no resumo das características do medicamento (RCM) da vacina.

3. A administração das vacinas Trumenba® ou Bexsero®, a título individual, a adolescentes a partir dos 10 anos com os esquemas recomendados nos RCM; deve ser utilizada a mesma vacina, uma vez que não há dados que demonstrem que sejam intermutáveis.

4. Vacinação de crianças e adolescentes com asplenia anatómica ou funcional, hipoesplenismo, défice congénito de complemento, e em terapêutica com inibidores do complemento (eculizumab) de acordo com as normas 007/2016 e 016/2016 (PNV) da Direção Geral da Saúde (DGS). Nos adolescentes abrangidos por estas normas, a Comissão de Vacinas considera que pode ser usada qualquer uma das duas vacinas.

5. Para minimizar os efeitos secundários mais frequentes, como a febre e dor local, deve ser administrado paracetamol, antes ou logo após a administração de Bexsero®.

Vacinas contra *N. meningitidis* dos grupos ACWY

A DIM por grupo W, esporádica até 2000, causou nesse ano uma epidemia na Arábia Saudita que se estendeu a vários locais do mundo. Um clone diferente surgiu na

Tabela 2. Resumo da posologia de Trumenba®

Grupo etário	Imunização primária	Intervalos entre doses da série de imunização primárias	Dose de reforço
Adolescentes (a partir dos 10 anos) e adultos	Duas doses	Seis meses	Deve ser considerada a administração de uma dose de reforço, após qualquer um dos regimes posológicos, em indivíduos com risco contínuo de doença invasiva meningocócica
	Três doses*	Duas doses com pelo menos um mês de intervalo, seguidas por uma terceira dose, administrada pelo menos quatro meses após a segunda dose	

* O Advisory Committee for Immunization Practices (ACIP) recomenda esquema de três doses em indivíduos com risco acrescido de doença meningocócica e em situações de surto por *N. meningitidis* do grupo B.³²

América Latina e disseminou-se por vários continentes nos últimos anos. Na Europa, tem sido particularmente importante em Inglaterra, onde a sua incidência tem aumentado de forma consistente de 0,02 por 100 000 em 2011, para 0,06 casos por 100 000 em 2015.³ Têm sido descritos diagnósticos pouco comuns^{33,34} e a ocorrência de manifestações clínicas atípicas numa fase inicial da doença, caracterizadas por vômitos e diarreia, nomeadamente, em adolescentes.^{35,36}

O aumento do número de casos e mortes no Reino Unido³⁷ levou à implementação, em 2015, de um programa de emergência, com administração da vacina conjugada ACWY a adolescentes, com o objetivo de controlar os casos e a transmissão da bactéria entre indivíduos. Nos primeiros 12 meses do programa, observou-se uma redução de 69% dos casos esperados em relação aos observados, com base nos dados epidemiológicos dos anos anteriores.³⁸ O grupo Y também tem aumentado nos últimos anos na Europa.³

Em Portugal, de 2007 a 2016 houve quatro casos de DIM causada pelo grupo W, mas não pertencentes ao cc11 e 43 pelo grupo Y. Os estudos de colonização efetuados em 2012 e 2016 (comunicação pessoal da Ferraz A. in 18º Congresso Nacional de Pediatria) detetaram estirpes dos grupos W e Y.¹⁰

As características imunológicas dos grupos A, C, W e Y permitiram a produção de vacinas conjugadas; as vacinas contra os grupos C e A mostraram ser seguras e efetivas no controlo de surtos e/ou da doença endémica nos países onde são utilizadas em larga escala, bem como demonstraram atuar indiretamente através da imunidade de grupo. A vacina conjugada quadrivalente ACWY começou recentemente a ser utilizada no programa de nacional de vacinação do Reino Unido, sendo expectável semelhante efetividade e imunidade de grupo.

Em Portugal estão disponíveis duas vacinas conjugadas quadrivalentes ACWY (Tabela 3).

Recomendações

A Comissão de Vacinas da Sociedade de Infeciologia Pediátrica e da Sociedade Portuguesa de Pediatria recomenda a administração da vacina conjugada contra os grupos ACWY:

1. As crianças e adolescentes com asplenia anatómica ou funcional, hipoesplenismo, défice congénito de complemento, e em terapêutica com inibidores do complemento (eculizumab) de acordo com a norma 016/2016 (PNV) da DGS.
2. A viajantes com estadias prolongadas ou residentes em países com doença hiperendémica ou epidémica e sempre que exigido pela autoridade local.
3. A título individual, nos esquemas recomendados nos RCM das vacinas.

A Comissão de Vacinas considera que a administração de uma dose da vacina conjugada quadrivalente ACWY aos 12 meses de idade dispensa a administração da vacina conjugada contra o grupo C incluída no PNV.

É fundamental manter uma vigilância epidemiológica de qualidade na DIM e na colonização, em particular pelo rápido aumento do grupo W em vários países da Europa. Esta informação é muito importante para suportar a definição de estratégias nacionais de vacinação de adolescentes.

Constituição da Comissão de Vacinas da Sociedade Portuguesa de Infeciologia e da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Catarina Gouveia

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

NOVA Medical School, Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Diana Moreira

Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

Fernanda Rodrigues

Hospital Pediátrico, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

Filipa Prata

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal

Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

Luís Varandas

Unidade de Infeciologia Pediátrica, Serviço de Pediatria,

Tabela 3. Resumo da posologia das vacinas conjugadas quadrivalentes contra meningococo disponíveis em Portugal

Nome comercial	Grupo etário	Esquema vacinal
Nimenrix®, Pfizer	A partir das 6 semanas	Duas doses com, no mínimo, dois meses de intervalo e uma dose de reforço aos 12 meses de idade
	A partir dos 12 meses	Uma dose*
Menveo®, GSK	A partir dos 2 anos [†]	Uma dose

* Pode ser considerada apropriada a administração de uma segunda dose de Nimenrix® a alguns indivíduos.

† A Food and Drug Administration (FDA) aprovou a administração de Menveo® a partir dos 2 meses de idade.³⁹

Departamento de Pediatria, Hospital Dona Estefânia, Lisboa, Portugal

NOVA Medical School | Faculdade Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Universidade Nova de Lisboa, Lisboa, Portugal

Conflitos de Interesse

Catarina Gouveia

Participação em simpósios, com honorários, organizados pela MSD e Pfizer. Apoios para participação em congressos por GSK, Pfizer, Sanofi-MSD.

Diana Moreira

Participação em simpósios, sem honorários, organizados pela GSK. Apoios para participação em congressos pela Pfizer, GSK, Sanofi-MSD.

Fernanda Rodrigues

Participação em simpósios organizados pela MSD e Pfizer, participação em Advisory Boards organizados pela GSK e

Pfizer com honorários pagos à Associação de Saúde Infantil de Coimbra (ASIC). Apoios a projetos de investigação pela Pfizer.

Filipa Prata

Participação em *advisory boards* e simpósios, com honorários, organizados por Gilead, MSD, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD. Apoios para participação em congressos pela Gilead, GSK, Novartis, Pfizer, Sanofi Pasteur-MSD.

Luís Varandas

Participação em *advisory boards* e simpósios, com honorários, organizados pela GSK, Pfizer, Sanofi-MSD. Apoios para participação em congressos pela GSK, Pfizer, MSD e Sanofi.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Agradecimentos

Os autores agradecem a Maria João Simões do Laboratório Nacional de Referência de *Neisseria meningitidis*, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge.

Referências

- Halperin SA, Bettinger JA, Greenwood B, Harrison LH, Jelfs J, Ladhani SN, et al. The changing and dynamic epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2012;30S:B26-36.
- Ladhani SN, Beebejaun K, Lucidarme J, Campbell H, Gray S, Kaczmarski E, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015;60:578-85.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Invasive meningococcal disease. [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Invasive%20meningococcal%20disease%20AER.pdf>
- Bröker M, Emonet S, Fazio C, Jacobsson S, Koliou M, Kuusi M, et al. Meningococcal serogroup Y disease in Europe: Continuation of high importance in some European regions in 2013. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:2281-6.
- World Health Organization. Meningitis Weekly Bulletin Inter country Support Team - West Africa. [consultado em 06 de janeiro de 2018]. Disponível em: http://www.who.int/csr/disease/meningococcal/Bulletin_Meningite_S49_52_2017_December.pdf?ua=1
- Centers for Disease Control and Prevention. Enhanced meningococcal disease surveillance report, 2016 [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/meningococcal/downloads/NCIRD-EMS-Report.pdf>
- Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10:853-61.
- Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: Clinical presentation and sequelae. *Vaccine* 2012; 30S:B3-9.
- Simões MJ, Fernandes R. Doença invasiva meningocócica em Portugal - Vigilância epidemiológica integrada, 2003-2014: Relatório anual da rede de laboratórios VigLab doença meningocócica [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10400.18/4119>
- Rodrigues F, Morales-Aza B, Christensen H, Giles J, Ferreira M, Sikora P, et al. Oropharyngeal carriage of meningococcus in Portugal by group and clonal complex 6 years after adolescent vaccine campaign. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1267-9.
- Bexsero. Resumo das características do medicamento [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf
- Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefaneli P, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe - a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis* 2013;13:416-25.
- Simões MJ, Bettencourt C, De Paola R, Giuliani M, Pizza M, Moschioni M, Machado J. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Portugal. *PLoS One* 2017;12:e0176177.
- Frosi G, Biolchi A, Lo Sapio M, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J, et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. *Vaccine* 2013;31:4968-74.
- Abad R, Biolchi A, Moschioni M, Giuliani MM, Pizza M, Vázquez JA. A large portion of meningococcal antigen typing system-negative meningococcal strains from Spain is killed by sera from adolescents and infants immunized with 4CMenB. *Clin Vaccine Immunol* 2015;22:357-60.
- Pérez-Trallero E, Esnal O, Marimón JM. Progressive decrease in the potential usefulness of meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB, Bexsero®) in Gipuzkoa, Northern Spain. *PLoS One* 2014;9:e116024.
- O’Ryan M, Stoddard J, Toneatto D, Wassil J, Dull PM. A multi-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB):

The clinical development program. *Drugs* 2014;74:15-30.

18. Iro MA, Snape MD, Voysey M, Jawad S, Finn A, Heath PT, et al. Persistence of bactericidal antibodies following booster vaccination with 4CMenB at 12, 18 or 24 months and immunogenicity of a fifth dose administered at 4 years of age—a phase 3 extension to a randomised controlled trial. *Vaccine* 2017;35:395-402.

19. Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, Campbell H, Ribeiro S, Ward C, et al. Effectiveness and impact of reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: A national observational cohort study. *Lancet* 2016;388:2775-82.

20. Martínón-Torres F, Safadi MA, Martínez AC, Marquez PI, Torres JC, Weckx LY, et al. Reduced schedules of 4CMenB vaccine in infants and catch-up series in children: Immunogenicity and safety results from a randomised open-label phase 3b trial. *Vaccine* 2017;35:3548-57.

21. Safadi MA, Martínón-Torres F, Weckx LY, Moreira Jr ED, da Fonseca Lima E, Mensi I, et al. Immunogenicity and safety of concomitant administration of meningococcal serogroup B (4CMenB) and serogroup C (MenC-CRM) vaccines in infants: A phase 3b, randomized controlled trial. *Vaccine* 2017;35:2052-59.

22. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:1993-2004.

23. Trumenba. Resumo das características do medicamento [consultado em 26 de novembro de 2017]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004051/WC500228995.pdf

24. Hoiseth SK, Murphy E, Andrew L, Vogel U, Frosch M, Hellenbrand W, et al. A multi-country evaluation of *Neisseria meningitidis* serogroup B factor H-binding proteins and implications for vaccine coverage in different age groups. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32:1096-101.

25. Donald RG, Hawkins JC, Hao L, Liberator P, Jones TR, Harris SL, et al. Meningococcal serogroup B vaccines: Estimating breadth of coverage. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:255-65.

26. Muse D, Christensen S, Bhuyan P, Absalon J, Eiden JJ, Jones TR, et al. A phase 2, randomized, active-controlled, observer-blinded study to assess the immunogenicity, tolerability, and safety of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, coadministered with tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccine and serogroup A, C, Y and W-135 meningococcal conjugate vaccine in healthy US adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:673-82.

27. Senders S, Bhuyan P, Jiang Q, Absalon J, Eiden JJ, Jones TR, et al. Immunogenicity, tolerability, and safety in adolescents of bivalent rLP2086, a meningococcal serogroup B vaccine, coadministered with quadrivalent human papilloma virus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35:548-54.

28. Vesikari T, Wysocki J, Beeslaar J, Eiden J, Jiang Q, Jansen KU, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of bivalent rLP2086 meningococcal group B vaccine administered con-

comitantly with diphtheria, tetanus, and acellular pertussis and inactivated poliomyelitis vaccines to healthy adolescents. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2016;5:180-7.

29. Vesikari T, Østergaard L, Diez-Domingo J, Wysocki J, Flodmark CE, Beeslaar J, et al. Meningococcal serogroup B bivalent rLP2086 vaccine elicits broad and robust serum bactericidal responses in healthy adolescents. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016;5:152-60.

30. Ostergaard L, Lucksinger GH, Absalon J, Beeslaar J, Eiden J, Jansen KU, et al. A phase 3, randomized, active-controlled study to assess the safety and tolerability of meningococcal serogroup B vaccine bivalent rLP2086 in healthy adolescents and young adults. *Vaccine* 2016;34:1465-71.

31. Marshall HS, Richmond PC, Beeslaar J, Jiang Q, Jansen KU, Garcés-Sánchez M, et al. Meningococcal serogroup B-specific responses after vaccination with bivalent rLP2086: 4 year follow-up of a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* 2017;17:58-67.

32. Patton ME, Stephens D, Moore K, MacNeil JR. Updated recommendations for use of MenB-FHbp serogroup B meningococcal vaccine - Advisory Committee on Immunization Practices, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:509-13.

33. Ladhani SN, Beebeejaun K, Lucidarme J, Campbell H, Gray S, Kaczmarski E, et al. Increase in endemic *Neisseria meningitidis* capsular group W sequence type 11 complex associated with severe invasive disease in England and Wales. *Clin Infect Dis* 2015;60:578-85.

34. Russcher A, Fanoy E, van Olden GD, Graafland AD, van der Ende A, Knol MJ. Necrotising fasciitis as atypical presentation of infection with emerging *Neisseria meningitidis* serogroup W (MenW) clonal complex 11, the Netherlands, March 2017. *Euro Surveill* 2017;22:pii=30549.

35. Moreno G, López D, Vergara N, Gallegos D, Advis MF, Loayza S. Caracterización clínica de los casos de enfermedad meningocócica por serogrupo W135 confirmados durante el año 2012 en Chile. *Rev Chilena Infectol* 2013;30:350-60.

36. Campbell H, Parikh SR, Borrow R, Kaczmarski E, Ramsay ME, Ladhani SN. Presentation with gastrointestinal symptoms and high case fatality associated with group W meningococcal disease (MenW) in teenagers, England, July 2015 to January 2016. *Euro Surveill* 2016;21:pii=30175.

37. Campbell H, Saliba V, Borrow R, Ramsay M, Ladhani SN. Targeted vaccination of teenagers following continued rapid endemic expansion of a single meningococcal group W clone (sequence type 11 clonal complex), United Kingdom 2015. *Euro Surveill* 2015;20:pii=21188.

38. Campbell H, Edelstein M, Andrews N, Borrow R, Ramsay M, Ladhani S, et al. Emergency meningococcal ACWY vaccination program for teenagers to control group W meningococcal disease, England, 2015-2016. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1184-7.

39. Food and Drug Administration. Highlights of Menveo® prescribing information [consultado em 2 de janeiro de 2018]. Disponível em: <https://www.fda.gov/downloads/biologics-bloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm201349.pdf>