

# ADESÃO ÀS NOVAS VACINAS CONJUGADAS

## Vacina anti-meningocócica e anti-pneumocócica.

LAURINDA DE QUEIRÓS, LUÍS CASTRO, M.<sup>a</sup> CARMO FERREIRA, GUILHERME GONÇALVES  
Centro Regional de Saúde Pública do Norte. Porto.

### RESUMO

A introdução das novas vacinas conjugadas, anti-meningocócica e anti-pneumocócica, em Portugal, ocorreu em 2001. Em 2001/2002, os *media* divulgaram notícias muito alarmantes sobre a doença meningocócica e houve uma grande procura daquelas vacinas, não incluídas no Programa Nacional de Vacinação. Para avaliar a cobertura vacinal pelas vacinas conjugadas contra a *Neisseria meningitidis* do grupo C, e contra o *Streptococcus pneumoniae*, realizámos um estudo descritivo, da coorte de nascidos em 1999, em oito ficheiros de vacinação de uma amostra de conveniência de centros de saúde da Região Norte. No conjunto das fichas avaliadas (1877), encontramos 37,2% das crianças vacinadas com a vacina anti-meningocócica, 33,3% com a anti-pneumocócica, e 21,2% com ambas as vacinas. A probabilidade de uma criança ser vacinada com uma das vacinas está associada com a probabilidade de estar vacinada com a outra ( $p < 0,0001$ ). A maioria das administrações de vacina anti-pneumocócica foi efectuada depois dos 23 meses de idade, fora do intervalo de idades recomendado. O maior número mensal de vacinas anti-meningocócicas aplicadas ocorreu em Fevereiro de 2002, simultaneamente com o pico da curva de incidência mensal da doença meningocócica, em Portugal, sendo a correlação elevada ( $R^2 = 0,95$ ). Nesse mês observou-se também um segundo pico na curva do número mensal de aplicações da vacina anti-pneumocócica. Este estudo permitiu a elaboração de outras hipóteses de investigação.

*Palavras-chave:* vacinas conjugadas, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, cobertura vacinal

### SUMMARY

#### ACCEPTANCE OF THE NEW CONJUGATE VACCINES

#### **Meningococcal and pneumococcal vaccines, in the cohort born in 1999, in the North Region of Portugal**

The new conjugate vaccines against group C meningococcal infection and pneumococcal infection were introduced in Portugal in 2001. In 2001/2002, the *media* published several alarming news on meningococcal disease and there was an increased demand of those vaccines, not included in the Portuguese National Vaccination Programme. In order to assess the coverage with these new vaccines against *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae*, we conducted a descriptive study of the cohort born in 1999, using a convenience sample, from eight health centres in the North of Portugal. Data was collected from the vaccination records of 1877 children born in 1999: 37,2% had received the group C meningococcal conjugate vaccine and 33,3% the pneumococcal conjugate vaccine, while 21,2% had received both. Most vaccinations with pneumococcal conjugate vaccine were performed after 23 months of age, above the recommended age range. The biggest number of group C meningococcal conjugate vaccines given in a month, was recorded in February of 2002, when the maximum number

of reported cases of meningococcal disease was also observed. Correlation of both distributions over time was very high ( $R^2=0.95$ ). In February 2002 the number of pneumococcal conjugate vaccine doses given rose again, after having been decreasing since October 2001. This study suggested research hypothesis for the future.

*Key words: conjugate vaccines, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, vaccine coverage*

## INTRODUÇÃO

A tecnologia que permitiu desenvolver a vacina conjugada HibTiter<sup>®</sup> foi aplicada ao desenvolvimento de vacinas anti-pneumocócicas e de vacinas anti-meningocócicas<sup>1</sup>. Este novo tipo de vacina induz uma resposta timodependente com produção de níveis protectores de anticorpos, ao conjugar o sacarídeo capsular com uma proteína<sup>2</sup>. Esta característica torna a vacina eficaz nos lactentes pelo que pode ser administrada nas crianças com menos de dois anos de idade em contraste com as vacinas polissacáridas. Até aqui, apenas existiam, para estes agentes, vacinas polissacáridas, a anti-pneumocócica 23-valente, e as anti-meningocócicas A e C, e tetravalente ACW<sub>135</sub>Y.

Em 2 de Fevereiro de 2001, a Comissão Europeia emitiu a autorização de introdução no mercado (AIM) válida para toda a União Europeia da vacina pneumocócica sacárida conjugada com sete serotipos (Pn7) de nome comercial Prevenar<sup>®</sup>. Esta vacina está indicada na imunização activa de lactentes e crianças desde os 2 meses até aos 2 anos de idade, contra a doença invasiva causada pelos serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, e 23F do *Streptococcus pneumoniae*<sup>3</sup>.

Em 2001 foram emitidas as AIM para o mercado nacional das novas vacinas conjugadas, a Prevenar<sup>®</sup>, e as anti-meningocócicas (MnC) com os nomes comerciais Meningitec<sup>®</sup>, Neisvac<sup>®</sup> e Menjugate<sup>®</sup> 4.

Alguns países introduziram a Pn7 ou as MnC nos respectivos programas nacionais de vacinação<sup>5,6</sup>. Noutros países, as comissões nacionais de vacinação emitiram pareceres sobre o seu uso e sobre a oportunidade ou não de serem incluídas como rotina para todas as crianças de determinados grupos etários, de acordo com critérios de imunogenicidade ou de custo/benefício<sup>7</sup>.

Estas novas vacinas (MnC e Pn7) não fazem parte do PNV português. Face ao aumento de procura dos serviços de saúde para a sua administração por prescrição médica, a Comissão Técnica de Vacinação (CTV), emitiu um parecer sobre o assunto, tendo a Direcção Geral da Saúde (DGS) publicado a Circular Informativa N.º 15/DT de 03.04.02, com recomendações sobre a administração des-

tas vacinas (MnC, Pn7) “sem prejuízo das vacinas do PNV”.

A discussão técnica sobre a oportunidade de inclusão da MnC no PNV, na sequência da sua autorização de introdução no mercado em Portugal, teve uma grande repercussão nos *media* com particular expressão no primeiro trimestre de 2002<sup>8,9</sup>. Por outro lado, os *media* divulgaram os casos e óbitos por doença meningocócica (DM) ocorridos nesse período, o de maior incidência anual, o que dramatizou a situação<sup>10,11</sup>.

Simultaneamente, aumentou a solicitação destas vacinas nos centros de saúde, nas consultas médicas e directamente nas farmácias por parte do público, tendo ocorrido ruptura de *stocks* da vacina MnC<sup>12</sup>. O Ministério da Saúde teve de emitir uma autorização especial de importação a partir do Reino Unido de um certo número de doses para satisfazer as necessidades da procura<sup>13</sup>. Parece ter havido uma mudança na percepção do risco de doença por parte da população em consequência da qual se alterou o seu comportamento face às vacinas contra a “meningite”.

Apesar de sucessivas informações fazerem supor que houve uma grande adesão à vacinação pela MnC e pela Pn7, desconhecíamos a verdadeira dimensão do fenómeno. Assim, decidimos quantificar o modo como se foi dando ao longo do tempo a adesão às vacinas MnC e Pn7 realizando um estudo descritivo nos ficheiros de vacinação de uma amostra de conveniência de centros de saúde da Região Norte (RN). Os objectivos deste estudo descritivo, foram:

Conhecer as coberturas pelas vacinas conjugadas anti-pneumocócica (Pn7) e anti-meningocócica (MnC) na coorte de nascidos em 1999;

Descrever e comparar as distribuições temporais da aplicação dessas vacinas na mesma coorte;

Avaliar a associação entre as distribuições temporais dos casos de doença meningocócica, e a aplicação da vacina anti-meningocócica.

## METODOLOGIA

Foram avaliados ficheiros de vacinação em 8 centros de saúde da RN relativamente às coberturas vacinais das crianças da coorte de nascidos em 1999. A amostra cor-

respondeu a fichas de vacinação dessas crianças, encontradas em cada um dos ficheiros avaliados (ficheiros activos). A recolha de dados foi feita em Maio de 2002, por médicos do Internato Complementar de Saúde Pública.

Os centros de saúde, incluídos na amostra, por critérios de conveniência, foram: Aldoar, Ermesinde, Oliveira do Douro, Maia e Vila do Conde, no distrito do Porto, Caminha e Viana do Castelo no distrito de Viana do Castelo, e Fafe no distrito de Braga. Em cada um dos centros de saúde foi escolhida uma unidade de saúde.

De cada ficha de vacinação (FV) foram colhidos os seguintes dados: unidade de saúde, sexo, data de nascimento, data de administração da 1ª dose de VASPR, de MnC e de Pn7. Relativamente à MnC foi colhido o nome comercial da vacina. As variáveis estudadas em relação a cada uma das vacinas foram: sexo do vacinado, estado vacinal, ano e mês da vacinação, idade de vacinação, intervalo de tempo entre a MnC e a Pn7.

Os dados sobre o número de casos declarados de DM foram obtidos a partir dos resumos mensais de Doenças de Declaração Obrigatória (DDO) enviados ao Centro Regional de Saúde Pública do Norte (CRSPN) pela DGS.

**RESULTADOS**

No conjunto dos ficheiros foram avaliadas 1877 fichas de vacinação de crianças nascidas em 1999. Com a finalidade de ajuizar da representatividade da amostra de conveniência, no Quadro I compara-se a cobertura vacinal pela VASPR observada na amostra deste estudo com a obtida no conjunto dos ficheiros da Região Norte numa avaliação da mesma coorte efectuada em Janeiro de 2002 pelo CRSPN. A prova do X<sup>2</sup> (p=0,018) mostrou que há diferença estatisticamente significativa entre as duas.

*Quadro I – Cobertura vacinal pela VASPR na amostra deste estudo comparada com a observada na Região Norte em Janeiro de 2002 (CRSPN)*

ESTADO VACINAL (VASPR)	ESTUDO PRESENTE ESTUDO (NASCIDOS EM 1999)	REGIÃO NORTE (CRSPN) (NASCIDOS EM 1999)
Vacinados	1848	34 518
Não vacinados	29	846

P=0,018 (Prova do χ<sup>2</sup>)

No Quadro II apresentamos o número de fichas avaliadas, o número de vacinas aplicadas e as coberturas vacinais (%) das vacinas MnC e Pn7, o número e a percentagem das crianças que receberam ambas as vacinas e das que receberam apenas um delas, por centro de saúde. A dimensão dos ficheiros variou de 83 fichas no ficheiro de vacinação de Caminha, a 469 fichas no da Maia.

As coberturas pela primeira dose da MnC variaram de

*Quadro II – Fichas avaliadas, vacinas aplicadas e coberturas vacinais (%) pelas vacinas antimeningocócica e antipneumocócica, nas crianças nascidas em 1999, por unidade de saúde.*

Ficheiro de vacinação	N.º de Fichas	Vacina anti-meningocócica (MnC)		Vacina anti-pneumocócica (Pn7)		MnC e Pn7		Só MnC		Só Pn7	
		n.º	(%)	n.º	(%)	n.º	(%)	n.º	(%)	n.º	(%)
Fafe	118	32	(27,1)	34	(28,8)	17	(14,4)	15	(12,7)	17	(14,4)
Aldoar (Porto)	153	43	(28,1)	36	(23,5)	21	(13,7)	22	(14,4)	15	(9,8)
Ermesinde	417	124	(29,7)	144	(34,5)	71	(17,0)	53	(12,7)	73	(17,5)
Oliveira do Douro	243	79	(32,5)	66	(27,2)	42	(17,3)	37	(15,2)	24	(9,9)
Caminha	83	34	(41,0)	10	(12,0)	5	(6,0)	29	(34,9)	5	(6,0)
Maia	469	193	(41,2)	202	(43,1)	146	(31,1)	47	(10,0)	56	(11,9)
Viana do Castelo	103	44	(42,7)	27	(26,2)	20	(19,4)	24	(23,3)	7	(6,8)
Vila do Conde	291	149	(51,2)	106	(36,4)	76	(26,1)	73	(25,1)	30	(10,3)
<b>Total de fichas estudadas</b>	<b>1877</b>	<b>698</b>	<b>(37,2)</b>	<b>625</b>	<b>(33,3)</b>	<b>398</b>	<b>(21,2)</b>	<b>300</b>	<b>(16,0)</b>	<b>227</b>	<b>(12,1)</b>

27,1 % em Fafe a 51,2 % em Vila do Conde. No conjunto das 1877 fichas avaliadas a proporção de crianças vacinadas foi de 37,2 %. Estas coberturas, resultaram da aplicação de 541 doses de Meningitec<sup>®</sup>, 150 de Neisvac<sup>®</sup>, e 7 de Mencevax<sup>®</sup>.

As coberturas pela primeira dose da vacina Pn7 variaram de 12,0 % em Caminha a 43,1% na Maia. No conjunto das 1877 fichas avaliadas a proporção de crianças vacinadas foi de 33,3 %. Destas, 72,4 % receberam a Pn7 depois de terem completado dois anos de idade.

A proporção de crianças vacinadas com ambas as vacinas (MnC e Pn7) variou de 6,0 % em Caminha a 31,1 % na Maia. No conjunto das 1877 fichas avaliadas a proporção de crianças que recebeu as duas vacinas foi de 21,2 %.

A proporção de crianças vacinadas só com a MnC, em relação ao total de fichas, em cada um dos ficheiros, varia de 10,0 % na Maia a 34,9 % em Caminha. No conjunto das 1877 fichas avaliadas foi de 16,0 %.

A proporção de crianças vacinadas só com a Pn7, em relação ao total de fichas, em cada um dos ficheiros, varia de 6,0 % em Caminha a 17,5 % em Ermesinde. No conjunto das 1877 fichas foi de 12,1%.

Não se observaram diferenças estatisticamente significativas das coberturas vacinais segundo o sexo.

O estudo da associação entre a adesão à MnC e à Pn7 (Quadro III) mostra que a probabilidade de uma criança ser vacinada com uma das vacinas está associada com a probabilidade de estar vacinada com a outra (p<0,0001).

Apesar das diferenças nas coberturas observadas, entre centros de saúde, as curvas da distribuição temporal da administração das vacinas são idênticas em todos eles, pelo que optámos pela sua representação agregada. A Figura 1 mostra essa distribuição.

Até Junho de 2001 foi administrado um número irrelevante de doses de Pn7. A partir daí, a distribuição é

bimodal, aumentando o número mensal de inoculações até Outubro e declinando em seguida até Janeiro de 2002, mês em que se inicia uma nova porção ascendente da curva. Em Fevereiro, observa-se uma segunda moda e em Março a curva retoma os valores descendentes até Maio.

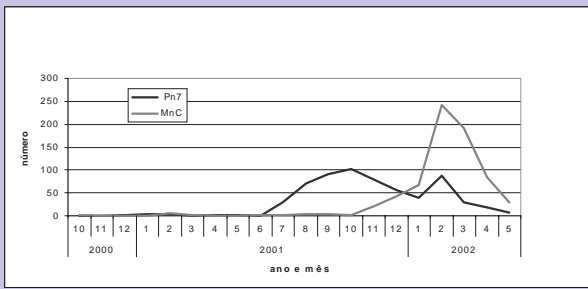
Quadro III – Associação entre a adesão às vacinas conjugadas anti-meningocócica (MnC) e anti-pneumocócica (Pn7)

		Vacina anti-meningocócica (MnC)	
		Vacinado	Não vacinado
Vacina anti-pneumocócica (Pn7)	Vacinado	398	227
	Não vacinado	300	952

P < 0,0001 (Prova do  $\chi^2$ )

O número de doses de MnC administradas antes de Outubro de 2001 é negligenciável. A partir daí, a curva de administração da MnC é unimodal. A moda da MnC, em Fevereiro de 2002, coincide com a segunda moda da distribuição da Pn7. As partes ascendente e descendente desta curva são abruptas. Em Maio de 2002 foram administradas poucas doses de MnC.

Fig. 1 – Distribuição temporal da administração das vacinas anti-pneumocócica (Pn7) e anti-meningocócica C (MnC) na



Dispúnhamos das datas de administração das vacinas de 395 das 398 crianças vacinadas com ambas as vacinas. Duzentas e noventa e uma receberam a Pn7 antes da MnC; setenta e nove foram vacinadas no mesmo dia com ambas; apenas 25 crianças receberam a Pn7 depois de terem sido vacinadas com a MnC. Na Figura 2 estão representados estes três grupos, distribuídos segundo o mês de inoculação da Pn7. A grande maioria das que receberam primeiro a Pn7, foram vacinadas com esta vacina entre Julho e Dezembro 2001, recebendo a MnC entre Janeiro e Março de 2002. Quase todas as que receberam ambas as vacinas no mesmo dia, foram vacinadas em Fevereiro de 2002.

Na Figura 3 apresentamos as distribuições das inoculações de Pn7 e de MnC por mês de vida. Ambas as curvas são em forma de planalto: entre o 24º e o 31º meses de vida para a Pn7, e entre o 27º e 36º meses de vida para a MnC.

A Figura 4 mostra a curva de distribuição das

Fig. 2 – Curvas da distribuição temporal da administração da vacina anti-pneumocócica (Pn7) nas crianças que também receberam a vacina anti-meningocócica (MnC)

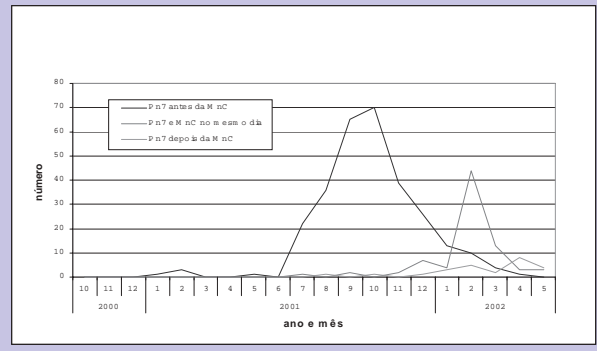
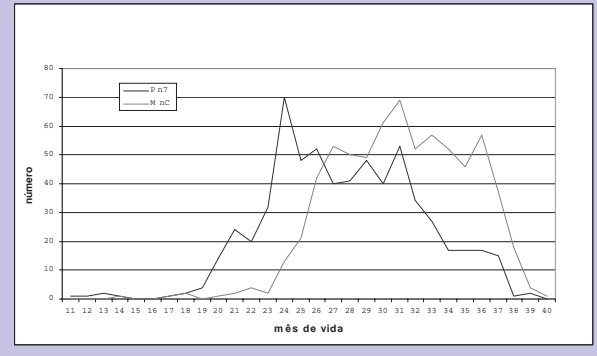
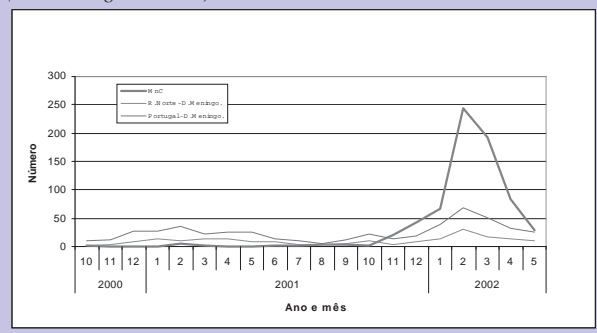


Fig. 3 – Administração das vacinas anti-pneumocócica (Pn7) e anti-meningocócica C (MnC) em crianças nascidas em 1999, por mês de vida



inoculações de MnC e as curvas de distribuição temporal dos casos de DM no País e na Região Norte. Entre Novembro de 2001 e Maio de 2002 as curvas têm a mesma forma; linha ascendente, moda em Fevereiro de 2002 e linha descendente coincidentes. As correlações<sup>14</sup> entre a distribuição das inoculações de MnC por mês e a distribuição mensal de casos de DM no País e na Região Norte, são altas ( $R^2=0,95$  e  $0,92$  respectivamente).

Fig. 4 – Distribuição temporal da administração da vacina anti-meningocócica C e dos casos de doença meningocócica (País e Região Norte)



## DISCUSSÃO

As conclusões deste estudo são válidas para a amostra estudada, mas não sabemos em que medida os achados são extrapoláveis para a Região Norte e Portugal. As limitações deste estudo são devidas ao tipo de amostragem (por conveniência). A nossa amostra apresenta cobertura vacinal pela VASPR superior à da Região Norte. Não sabemos se isso é indicativo de as coberturas pelas MnC e Pn7 serem também mais elevadas no nosso estudo.

Os resultados deste estudo documentam a fase inicial de administração destas vacinas em Portugal, e vão permitir futuras comparações com outros estudos a realizar sobre cobertura vacinal em diferentes coortes e regiões.

Este estudo não fornece dados epidemiológicos que permitam julgar da adequação do uso destas vacinas em Portugal. Não se enquadra neste trabalho a discussão sobre a pertinência da inclusão destas novas vacinas no PNV, apenas nos referimos à discussão pública do tema na medida em que foi concomitante com os fenómenos que aqui estudamos.

É de notar que uma proporção elevada das inoculações de Pn7 foi realizada depois do 24º mês de vida, fora da idade indicada (dos 2 aos 23 meses de idade) pela *European Agency for the Evaluation of Medical Products*<sup>3</sup>.

Embora suspeitemos que o alarme causado pelos *media* tenha estado associado aos fenómenos medidos no estudo, este não foi desenhado para comprovar essa hipótese. Consideramos é que esse alarme teve uma dimensão relevante. A Alta Autoridade para a Comunicação Social a propósito do “alarme causado por um alegado surto de meningite”, emitiu uma Directiva<sup>15</sup>, “*na perspectiva de uma informação objectiva e tão completa e compreensiva quanto possível, que recuse implicações alarmistas*”.

Alguns dos achados deste estudo sugerem hipóteses a serem investigadas, no futuro, em estudos com amostras representativas de diferentes coortes de nascimento da população portuguesa :

Existe uma correlação entre a adesão às duas vacinas; quais são os factores que levam as famílias a aderir a este tipo de vacinas, não incluídas no PNV?

A disponibilidade das vacinas no mercado, em diferentes momentos, explica por si só as diferenças na distribuição temporal?

Os factores que induziram a 1ª e a 2ª modas na distribuição temporal da administração da Pn7 são diferentes, sendo os da 2ª moda comuns à MnC?

A percepção do risco pelas famílias, devida ao conhecimento da curva epidémica da DM, transmitido pelos media, induz a procura das vacinas MnC e, secundariamente da Pn7?

## AGRADECIMENTOS

Aos médicos do Internato Complementar de Saúde Pública que recolheram os dados dos ficheiros de vacinação: Joaquim Alves, Nuno Sousa, Lígia Sá, Beatriz Uxa, Isabel Andrade, Maria Isabel Maside, Maria Sandra Beltran, Margarita Otero Alfaya, Maria Dolores Perez, Adriano Oliveira, Maria Amparo Carracedo, Fernando Jacob, Zulmira Afonso.

Agradecemos aos orientadores de formação que apoiaram aqueles médicos internos.

## BIBLIOGRAFIA

1. RENNELS MB, EDWARDS KM, KEYSERLING HL, et al: Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal vaccine conjugated to CRM197 in United States infants. *Pediatrics*. 1998; 104(4): 604-611
2. STEIN KE: Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *J Infect Dis*. 1992 ;165(Suppl 1): S49-S52
3. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Comité das Especialidades Farmacêuticas. Relatório Europeu de Avaliação Público (EPAR)CPMP/4130/00
4. GOMES MC, FERREIRA MM, GONÇALVES G, VALENTE PM, FREITAS MG, et al: Doença meningocócica em Portugal: Epidemiologia e Vacinação. *Saúde em Números* (aceite para publicação em Setembro 2002)
5. Communicable Disease Surveillance Center. Vaccination programme for group C meningococcal infection is launched. *Communicable Disease Report. CDR Weekly*, 1999; 9: 261-4
6. HOWE M. Pneumococcal vaccination programme begins in Australia. *The Lancet*, 2001; 1 (2); <http://infection.the.lancet.com>
7. HOUWELING H: Advice on universal vaccination of infants against both group C meningococci and pneumococci in the Netherlands. *Eurosurveillance Weekly*, 2002. Issue 5 de 31 de Janeiro
8. Casos de meningite não justificam medidas excepcionais. *O Comércio do Porto* 2002, 16 de Fevereiro, página 16
9. Plano de Vacinação é uma arma eficaz. *O Comércio do Porto* 2002, 16 de Fevereiro, página 17
10. NADAIS I: Vacinação contra meningite esconde “interesses económicos”. *Público* 2002, 19 de Fevereiro, página 25.
11. MOREIRA L: Caso de meningite afecta aluna. *O Primeiro de Janeiro* 2002, 15 de Maio, página 12
12. MOTA C, SOUSA P, NEVES PA: Vacinas contra meningite esgotaram nas farmácias. *O Comércio do Porto* 2002, 19 de Fevereiro, página 16
13. FERREIRA P: Vacina não evitaria nenhuma das 12 mortes por meningite. *A Capital* 2002, 8 de Março, página 10
14. PAGANO M, GAUVREAU K: *Principles of Biostatistics*. Duxbury Press. Belmont, California, 1992.
15. Alta Autoridade para a Comunicação Social. Directiva da AACS n.º 1/2002 – Cobertura jornalística de surtos de doenças infecciosas. *Diário da República – II Série*, n.º 106 – 20 de Julho de 2002: 12793/4