

# Quantos casos de doença meningocócica causada pelo serogrupo C podem ser evitados pela vacinação ?

MC Gomes\*

## 1. Introdução

Em Portugal, a doença meningocócica invasiva (DM) teve nos últimos dez anos uma taxa anual de incidência da ordem de 1.8 a 3.2 casos por 100 mil habitantes, à qual esteve associada uma letalidade de 4 a 8%. O período da vida com maior risco de doença é a idade pré-escolar, com destaque para as crianças com menos de 2 anos de idade. A infecção invasiva tem carácter sazonal, com incidência máxima nos meses de Inverno, sendo os serogrupos B e C da bactéria *Neisseria meningitidis* os principais responsáveis pela doença em Portugal. Casos causados pelos serogrupos A, Y e W135 ocorrem, mas são pouco frequentes. As proporções relativas dos serogrupos dominantes, estimadas nos últimos 20 anos a partir de amostras de diferente representatividade e tamanho, estão compreendidas entre 30 e 52% para o serogrupo B e 30 e 68% para o serogrupo C. Actualmente, estão disponíveis em Portugal duas vacinas polissacarídicas, uma dirigida aos serogrupos A e C e outra aos serogrupos A-C-Y-W135, destinadas sobretudo a viajantes para áreas hiperendémicas e para serem usadas em situações de surto declarado. Estas vacinas são pouco eficazes em crianças de idade inferior a 2 anos e a protecção conferida não é duradoura.

A vacina conjugada, destinada à prevenção das infecções invasivas causadas pelo serogrupo C, está comercializada em Portugal desde 2001 com diferentes nomes comerciais: Meningitec®, NeisVac-C® e Menivact®/Menjugate®. Estes produtos têm eficácia estabelecida a partir dos dois meses de idade e o seu efeito aparenta ser durável, permitindo equacionar uma maior diversidade de estratégias vacinais capazes, nomeadamente, de cobrir os grupos etários de maior risco de doença. É possível também integrar estas vacinas no esquema cronológico recomendado do Programa Nacional de Vacinação (PNV)<sup>1</sup>.

O objectivo deste artigo é estimar o impacto epidemiológico, na população portuguesa, de diferentes estratégias de vacinação em massa, utilizando a vacina conjugada. O impacto é avaliado em termos do número evitado de casos de doença, de mortes e de sequelas. Necessariamente, são efectuados pressupostos plausíveis sobre as fontes de incerteza mais influentes nos cálculos, nomeadamente, a prevalência do serogrupo C e a evolução futura da incidência em Portugal. É também estimado o esforço vacinal necessário para levar a cabo cada estratégia, em termos de número de doses de vacina administradas por unidade de tempo.

---

\* Comissão Técnica de Vacinação da DGS, Faculdade de Ciências da Univ. Lisboa, Centro de Matemática e Aplicações Fundamentais da Univ. Lisboa.  
Contacto: DBV, Bloco C2, Piso 4; Faculdade de Ciências de Lisboa; Campo Grande; 1749-016 Lisboa; mcg@fc.ul.pt

## 2. Os dados de doença meningocócica em Portugal

### 2.1 Incidência total de DM

As infecções invasivas por meningococo são doenças de declaração obrigatória (DDO) em Portugal, sendo a meningite meningocócica desde, pelo menos, 1927, e as outras infecções meningocócicas desde 1987<sup>2</sup>. Actualmente, existem três fontes de informação sobre incidência de DM a nível nacional. Primeiro, a notificação médica por preenchimento do formulário de DDO (modelo nº 1536) e envio à Direcção Geral de Saúde (DGS). São notificados casos de doença cujo quadro clínico é compatível com DM, mas que não estão necessariamente confirmados laboratorialmente. Uma segunda fonte de informação, disponível desde 1995, provém da base de dados de internamentos hospitalares, aqui designada por GDH (Grupos de Diagnóstico Homogéneos). Os dados de GDH são considerados bastante fiáveis, mas só estão disponíveis com mais de um ano de atraso nos serviços centrais da DGS. Até 1999, as séries temporais de dados de DDO e de GDH estão fortemente correlacionadas ( $r^2=0.9336$ ,  $p<0.01$ ), mas a comparação das duas séries sugere que a primeira tende a subestimar os casos de DM em Portugal (Tabela 1). No ano 2000, foi introduzida uma terceira fonte de informação, o SARA/meningites (Sistema de Alerta e Resposta Apropriada)<sup>3</sup>. A comparação cruzada dos alertas do SARA com o sistema DDO permitiu, desde 2000, superar o problema de subnotificação dos dados DDO, obtendo-se uma base de dados (aqui designada por DGS-DM) com qualidade superior aos DDO e SARA isoladamente (Tabela 1).

Anos	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001
DDO	183	189	184	186	237	s	s
GDH	211	237	221	210	291	317	nd
DGS-DM	nd	nd	nd	nd	nd	345	308

Tabela 1. Número anual de casos de doença meningocócica invasiva desde 1995, segundo três fontes de dados: DDO, GDH e DGS-DM (nd = fonte não disponível, s=dados substituídos pela série DGS-DM). Fonte: DGS.

Os dados de GDH indicam que, depois de um período (1995-1998) em que a incidência de DM esteve ao nível médio de 220 casos/ano (2.33 casos/10<sup>5</sup> indivíduos), subiu para o nível dos 291 e 317 casos/ano. Os dados DGS-DM sugerem que a subida foi mesmo mais elevada: 345 e 308 casos/ano, respectivamente em 2000 e 2001. Não obstante estarem em comparação séries temporais diferentes, os dados sugerem uma subida de incidência entre 1995-98 e 1999-2001.

### 2.2 Serogrupos circulantes

Em Portugal, a determinação dos serogrupos de *N. meningitidis* não tem tido carácter sistemático ou obrigatório. O conhecimento das proporções relativas dos serogrupos circulantes resulta de amostras com tamanho e representatividade variável (Figura 1) e obtidas recorrendo a metodologias diferentes. Não obstante as limitações destas amostras, no seu conjunto sugerem um aumento progressivo da proporção do serogrupo C de níveis inferiores a 50%, nas décadas de 1980-90, para níveis de 50-68% nos anos 2000 e seguintes.

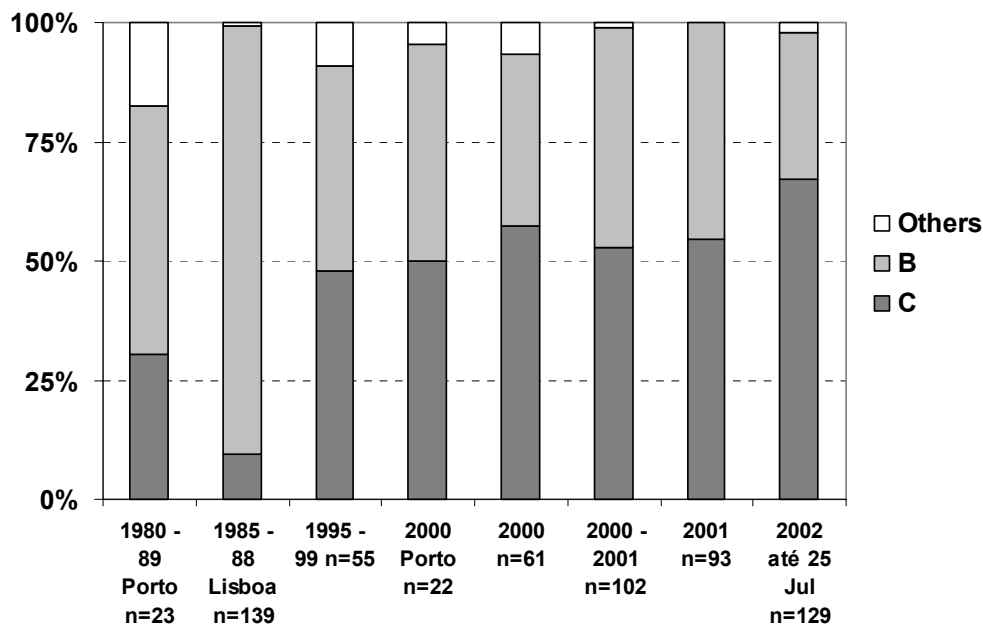


Figura 1. Distribuição percentual dos principais serogrupos em amostras referentes a diferentes períodos e com tamanhos (n) diferentes. Da esquerda para a direita, os estudos são de Lecour<sup>4</sup>, efectuado no Hospital S. João; Hospital D. Estefânia/INSA (cit. em Caniça *et al*<sup>5</sup>); 9 hospitais do continente<sup>6</sup>; Distrito do Porto<sup>7</sup>; dados DGS-DM em 2000, DGS; 28 serviços hospitalares de todo o país<sup>5</sup>; dados DGS-DM em 2001, DGS; dados DGS-DM de 1 Jan a 25 Jul 2002, DGS.

A incidência do serogrupo C por idade, foi avaliada a partir das amostras mais recentes tomadas a nível nacional, i.e., os dados DGS-DM em 2000-2002 e o estudo de Caniça *et al*<sup>5</sup>. A divisão em grupos etários utilizada nestas amostras não é coincidente, mas o padrão geral de distribuição por grupo etário é concordante, pelo menos nos grupos de maior incidência (Figura 2). Cerca de 20% dos casos C incidem sobre menores de 1 ano, esta percentagem é da ordem dos 40-45% nas idades pré-escolares (1-4 anos) e ronda os 10-20% nas idades escolares (6-14 anos). A percentagem de casos aparenta ser um pouco mais elevada na adolescência e nos jovens adultos (15-24 anos) e é muito baixa nos maiores de 25 anos. No que respeita à incidência *dentro* do grupo de maior incidência (1-4 anos), a amostra de n=74 casos do serogrupo C provenientes dos DGS-DM (2000-02), indica que a maioria dos casos ocorre em crianças com 1 ano de idade (35%) e tende a diminuir em direcção aos 4 anos de idade (28%, 26% e 11%, respectivamente aos 2, 3 e 4 anos de idade).

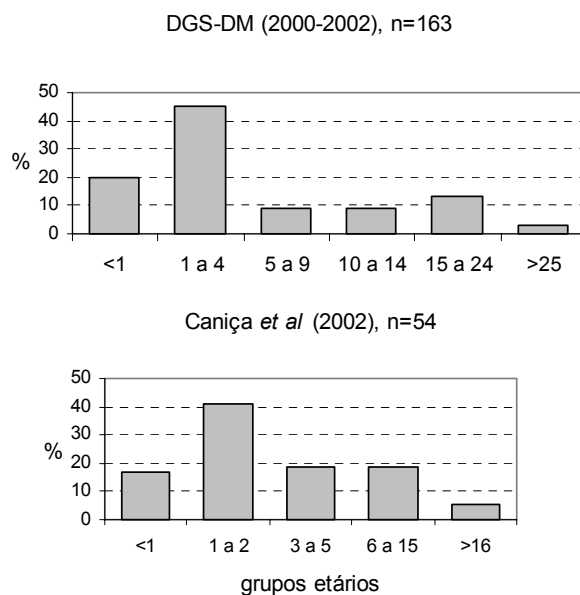


Figura 2. Distribuição percentual por grupo etário do total de casos do serogrupo C. Fontes: dados DGS-DM de Jan 2000 a Jul 2002 (n=163) e estudo de Caniça *et al*<sup>5</sup> (n=54).

### 2.3 Prognóstico da doença

Não existe informação com representatividade suficiente para estimar a proporção de casos de DM que originam sequelas (surdez, epilepsia, amputação de membros, disfunções neurológicas) a médio-longo prazo em Portugal. Magalhães<sup>8</sup>, a partir de dados DDO, refere 3.8% (10/263) de casos com sequelas à data da alta hospitalar, em 1996 e 1997, mas esta proporção provavelmente subestima a realidade. Nos países desenvolvidos, a percentagem de sobreviventes com sequelas varia entre 3 e 15%<sup>9 10 11 12</sup> e a informação disponível por idade em França<sup>12</sup> indica que essa percentagem não varia muito entre idades.

No que respeita à letalidade por DM, a Tabela 2 apresenta esta variável em internamentos hospitalares por DM (todos os serogrupos) em Portugal. Os valores de taxa de letalidade observados em Portugal, anuais e para o período 1995-2000, não estão longe dos registados noutros países, com sistemas de saúde bem organizados<sup>13 14 11 12 15</sup>, a baixa letalidade observada em Portugal em 1998, ano de menor taxa de incidência de DM, está claramente abaixo dos valores observados nestes países e dos próprios valores portugueses para o período 1995-2000.

Em Portugal não existe uma série temporal tão extensa e representativa como a da Tabela 2 para letalidade apenas pelo serogrupo C. A informação disponível provém dos dados DGS-DM em 2000-2002 e é apresentada na Tabela 3. Os valores são claramente mais elevados do que os dos GDH em todas as idades superiores a 5 anos. À semelhança de outros países, a taxa de letalidade é mais elevada nas idades muito jovens (<2 anos) e nos adultos.

Idades (anos)	1995	1996	1997	1998	1999	2000	Média
<1	5.8	4.8	6.1	0.0	3.1	9.8	4.9
01	4.8	6.1	11.4	2.4	3.5	7.7	6.0
02	0.0	3.1	10.5	3.8	5.9	18.2	6.9
03	0.0	3.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6
04	7.7	5.9	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3
5 a 14	4.7	0.0	0.0	2.6	8.7	3.1	3.2
15 a 24	0.0	11.1	7.1	0.0	0.0	8.6	4.5
>24	6.7	5.0	5.6	14.3	8.0	12.0	8.6
<b>Total</b>	4.3	4.2	5.0	2.9	4.1	7.6	4.7

Tabela 2. Taxa de letalidade (em percentagem) por DM (predominantemente serogrupos B e C), nos internamentos hospitalares em Portugal, entre 1995 e 2000. Globalmente, estes dados referem-se a um total de 72 óbitos em 1487 casos de DM. Fonte: DGS.

Idades	casos (nº)	mortes (nº)	letalidade (%)
<1	32	1	3,1
1	23	1	4,3
2	17	0	0,0
3	17	1	5,9
4	8	0	0,0
5-14	30	3	10,0
15-24	22	6	27,3
>24	5	2	40,0
<b>Total</b>	154	14	9,1

Tabela 3. Número de casos, óbitos (mortes) e taxa de letalidade pelo serogrupo C em Portugal, segundo os dados DGS-DM acumulados no período 2000 a 2002. Fonte: DGS.

## 2.4 Eficácia da vacina e efeitos indirectos da vacinação

Os resultados da eficácia da vacina no Reino-Unido (RU), após 21 meses de introdução da vacina, sugere uma efectividade de 86.5% em crianças com menos de 1 ano, 89% em crianças de 1 ano, 94.9% aos 11-14 anos e 93.9% nos adolescentes<sup>16</sup>. A duração da protecção conferida pela vacina é mal conhecida, mas como as primeiras avaliações da eficácia no RU eram superiores aos valores acima indicados (após 9 meses de vacinação: 92% nas crianças de 1 a 3 anos, 97% nos adolescentes<sup>17</sup> é possível que haja perda do efeito protector com o passar do tempo.

Um possível efeito indirecto da vacinação é o aparecimento de imunidade grupo (“herd immunity”) na sequência da vacinação em massa. Duas linhas de evidência apontam nessa direcção. Primeiro, a vacina conjugada aparenta induzir anticorpos contra o serogrupo C na mucosa da nasofaringe<sup>18</sup>, reduzindo a proporção de portadores. No RU, 1 ano após a vacinação, Maiden e Stuart<sup>19</sup> constataram uma diminuição de 66% de portadores entre os adolescentes (15-17 anos) vacinados, comparativamente aos não vacinados. Segundo, no RU observou-se uma redução da incidência de DM pelo serogrupo C em indivíduos não-vacinados pertencentes a grupos etários largamente

vacinados, comparativamente à incidência que havia nesses mesmos grupos antes da vacinação<sup>12</sup>.

O segundo efeito indirecto da vacinação é a possível mudança na epidemiologia dos serogrupos não-C, nomeadamente do B, em consequência da diminuição da prevalência do serogrupo C. No RU, após a introdução da vacinação anti-C em 1999, a prevalência do serogrupo B manteve uma tendência ascendente que já vinha do período pré-vacinação, nas idades inferiores a 20 anos. Recentemente, contudo, a prevalência do serogrupo B aparenta ter estabilizado e não existe evidência de que o serogrupo B esteja a ocupar o nicho ecológico deixado vago pelo C<sup>16</sup>. O mesmo se passa na Irlanda, onde a vacinação foi introduzida em 2000<sup>20</sup>. Em Espanha, contudo, onde a vacinação em grande escala se iniciou em Outubro de 2000, existe uma tendência ascendente do serogrupo B (serotipo B:2a:P1.5) e foram quantificados, recentemente, 8 casos de um serotipo (C:2a:P1.5) muito raro antes da vacinação<sup>21</sup>. É ainda prematuro tirar conclusões sobre as consequências da selecção artificial contra o serogrupo C, pelo que se assumirá que, a curto-médio prazo, os serogrupos não-C não alterarão significativamente a sua prevalência.

### **3. Estimação do impacto da vacinação contra o serogrupo C: pressupostos e cenários**

Efectuaram-se projecções do impacto na população portuguesa de quatro opções de estratégia de vacinação em massa, com a vacina conjugada dirigida ao meningococo C, durante oito anos subsequentes à introdução da vacinação. O impacto é estimado em termos de número de casos de doença meningocócica causada pelo serogrupo C (DMC) que são evitados pela vacinação, pelo que se torna necessário pressupor cenários de evolução futura da incidência de DM em Portugal e da percentagem dessa incidência que é devida ao serogrupo C. Foi também estimado o número de doses de vacina necessário em cada opção de estratégia vacinal.

#### **3.1 Incidência, serogrupos e prognóstico da doença**

Para estimar o número de casos de DM evitáveis pela vacinação, colocaram-se três hipóteses de evolução futura da incidência de DM. Pressupôs-se que (1) a taxa de incidência descerá para o nível dominante no período 1995-1998 (2.33 casos/10<sup>5</sup> indivíduos/ano), (2) a taxa de incidência se manterá estável, ao nível dos anos 1999-2001 (3.16 casos/10<sup>5</sup> indivíduos/ano – dados DGS-DM) e, finalmente, (3) a taxa de incidência subirá para 4.3 casos/10<sup>5</sup> indivíduos/ano, um aumento de 36% acima do nível 1999-2001, semelhante ao aumento registado entre 1995-98 e 1999-2001. Estas três hipóteses são designadas, respectivamente, por incidência mínima, média e máxima. No que respeita à percentagem de casos de DM que são causados pelo serogrupo C, adoptaram-se duas hipóteses limite: 40% e 65%. Em conjunto, estes pressupostos, definem seis cenários de evolução futura da incidência de DMC:

- Cenário 1: Incidência mínima de DM, 40% de C
- Cenário 2: Incidência mínima de DM, 65% de C
- Cenário 3: Incidência média de DM, 40% de C
- Cenário 4: Incidência média de DM, 65% de C
- Cenário 5: Incidência máxima de DM, 40% de C

## Cenário 6: Incidência máxima de DM, 65% de C

Quanto à forma como os casos de DMC se distribuem por idades, pressupõe-se uma distribuição *entre* grupos etários de acordo com o padrão geral da Figura 2 (18%, 45%, 20%, 16% e 1%, respectivamente, nos grupos <1, 1-4, 5-14, 15-24 e >24 anos). *Dentro* do grupo etário mais jovem (1-4 anos), pressupõe-se uma distribuição não-uniforme entre idades (35%, 28%, 26% e 11%, respectivamente, aos 1, 2, 3, e 4 anos de idade), enquanto dentro dos outros grupos etários (>4 anos) a distribuição de casos assume-se uniforme.

Uma parte dos casos de DMC resulta em sequelas de vários tipos (secção 2.3). Neste estudo, adoptou-se o valor de 8% de sequelas em doença meningocócica. Este valor é intermédio entre, por um lado, estudos recentes de custo-benefício levados a cabo em Inglaterra e em França, respectivamente 7%<sup>15</sup> e 6.4%<sup>12</sup> e, por outro lado, o resultado da meta-análise de Baraff *et al*<sup>19</sup> que, a partir de 10 estudos em países desenvolvidos, estimaram 10% de sequelas em meningites meningocócicas. Quanto à taxa de letalidade, assumiram-se valores intermédios entre os das Tabelas 2 e 3: 5% para as idades 0 a 2 anos, 4% aos 3 anos, 3% aos 4 anos, 6% dos 5 aos 14, 15% dos 15 aos 24 e 25% para maiores de 24 anos. Com a distribuição de casos por idade pressuposta acima, este vector de letalidade resulta numa média ponderada de 6.8%.

### 3.2 População portuguesa

Na altura em que este artigo é escrito, só se conhecem os resultados do census da população portuguesa residente em 2001 por totais de grandes grupos etários. Estão disponíveis o número de residentes dos grupos 0-14, 15-24, 25-64 e  $\geq 65$  anos de idade<sup>22</sup>, os quais foram usados nos cálculos. Uma vez que *dentro* dos grupos 0-14 e 15-24 se usam diferentes pressupostos de prevalência, letalidade, opções vacinais e eficácia vacinal, foi necessário adoptar pressupostos sobre a distribuição dos indivíduos no seu interior. Assim, assumiu-se uma distribuição semelhante à estimada pelo INE<sup>23</sup> em 1999. Em todos os cálculos, assumiu-se estacionaridade da estrutura etária da população<sup>24</sup> durante os 8 anos seguintes ao início da vacinação.

### 3.3 Vacinação: opções, cobertura e eficácia da vacina

Consideraram-se quatro opções de vacinação aplicadas durante um período de 8 anos. Na primeira, simula-se a vacinação de rotina de todas as novas coortes anuais aos 3, 5 e 7 meses de idade. Nos restantes, simula-se uma campanha no primeiro ano dirigida a uma gama de idades, seguida de vacinação de rotina em todas as novas coortes nos anos subsequentes:

Opção 1: rotina em crianças de 3, 5 e 7 meses (todas a novas coortes anuais).

Opção 2: campanha dirigida a crianças de 3 meses a 4 anos de idade, seguida de rotina aos 3, 5 e 7 meses.

Opção 3: campanha dirigida a crianças de 3 meses a 14 anos de idade, seguida de rotina aos 3, 5 e 7 meses.

Opção 4: campanha dirigida aos indivíduos de 12 meses a 19 anos de idade, seguida de rotina aos 12 meses.

O esquema de vacinação com 3 doses aos 3, 5 e 7 meses, tem em atenção que, para crianças que iniciam vacinação aos 3 meses, estão recomendadas 3 doses de vacina com intervalos de 2 meses. Além disso, concilia a administração de vacinas conjugadas com o actual PNV, de acordo com as recomendações da Comissão Técnica de Vacinação<sup>1</sup>. Nas opções 2 e 3, todas as crianças vacinadas pela primeira vez entre 5 e 12 meses (durante a campanha inicial), tomam apenas mais uma dose de vacina, seguindo a prática adoptada, por exemplo, no RU<sup>15</sup>. Nas opções 2, 3 e 4, todos os indivíduos vacinados com 12 meses ou mais de idade só recebem uma dose de vacina.

A cobertura vacinal é, normalmente, uma fonte de incerteza nos cálculos de custo-benefício da vacinação. Em Portugal, contudo, as coberturas conseguidas pelo PNV são muito altas (>90%) e, no caso particular da vacina dirigida ao meningococo, é de esperar uma boa recepção por parte de uma população que se encontra sensibilizada por campanhas mediáticas. Assim, durante as campanhas, assume-se uma cobertura média de 90% em idades inferiores a 5 anos e de 75% nas idades restantes. Na vacinação rotineira, assume-se 95% de cobertura vacinal das novas coortes anuais. Para ter em consideração o efeito de imunidade de grupo discutido na secção 2.4, assume-se que esta é suficiente para evitar 1/3 de casos de DM por serogrupo C em indivíduos *da mesma idade* não-imunizados e em crianças com idades compreendidas entre 0 e 3 meses de idade.

Em todas as opções de vacinação, foi quantificado o número de doses administradas no primeiro ano e seguintes, tendo em atenção a estrutura demográfica da população e a cobertura vacinal considerada.

No que respeita à eficácia vacinal, com base nas estimativas efectuadas no RU (secção 2.4), pressupôs-se uma eficácia de 86% antes de 1 ano de idade, 89% entre 1 e 4 anos e 92% para idades superiores. Pressupôs-se também que o efeito protector induzido pela vacina se mantém durante os anos a que as simulações se aplicam.

## 4. Resultados

Os números de casos de doença e de morte, esperados por doença meningocócica devida ao serogrupo C (DMC), depende do cenário pressuposto para a futura evolução da doença em Portugal (Tabela 4).

	Cen 1	Cen 2	Cen 3	Cen 4	Cen 5	Cen 6
	Min, 40%	Min, 65%	Méd, 40%	Méd, 65%	Máx, 40%	Máx, 65%
<b>Casos</b>						
por ano	92	149	125	203	170	276
total (8 anos)	736	1196	998	1622	1358	2207
<b>Mortos</b>						
por ano	6	10	8	14	12	19
total (8 anos)	50	81	68	110	92	150

Tabela 4. Números de casos de DMC e de morte esperados, por ano e acumulados ao fim dos próximos 8 anos, em cada um dos seis cenários pressupostos para a incidência futura de DMC na ausência de vacinação.



O impacto da vacinação consiste em evitar uma parte destes casos de doença, bem como a letalidade e as sequelas associadas (Tabela 5). O número de casos evitados varia com a opção de vacinação. A opção 3 é a que evita maior número de casos de DMC ao fim de 8 anos, seguida de muito perto pela opção 4. Por exemplo, sob o cenário 4, a opção 3 evita 1182 casos e 67 mortos, contra os 1091 casos e 71 mortos evitados pela opção 4. A opção 1, que não inclui campanha inicial, e a opção 2 que tem uma campanha menos abrangente, evitam menos casos no período estudado de 8 anos (Tabela 5).

À medida que os vacinados envelhecem e novas coortes são vacinadas pela primeira vez, o número de indivíduos que, em cada ano, se encontra protegido pela vacina, vai aumentando ao longo dos anos. Em consequência, o número de casos evitados em cada ano também vai aumentando (Figura 3). Este aumento é menos pronunciado nas opções 2 a 4, uma vez que estas se iniciam com grandes campanhas de vacinação.

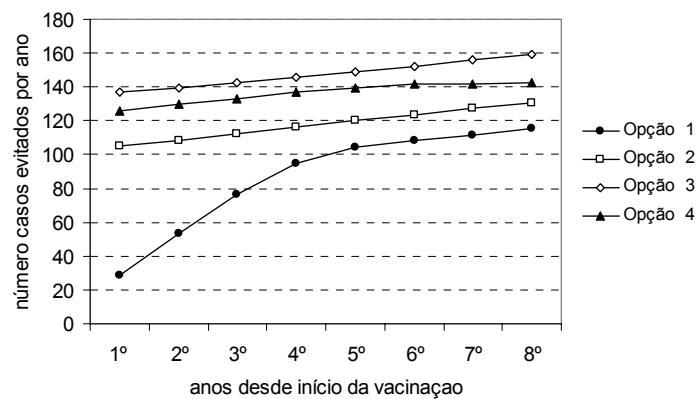


Figura 3. Número de casos de DMC evitados por ano, ao longo dos 8 anos de vacinação, em cada opção de vacinação. O cenário de incidência usado para os cálculos deste exemplo foi o 4 (incidência média de DM, 65% de C).

<b>Opções de vacinação</b>	<b>Cenário 1</b>	<b>Cenário 2</b>	<b>Cenário 3</b>	<b>Cenário 4</b>	<b>Cenário 5</b>	<b>Cenário 6</b>
	Min, C 40%	Min, C 65%	Méd, C 40%	Méd, C 65%	Máx, C 40%	Máx, C 65%
<b>1) Rotina 3, 5, 7 m</b>						
Núm casos evitados	314	510	426	692	579	941
Núm mortos evitados	15	24	20	33	27	44
Núm sequelas evitadas	25	41	34	55	46	75
Núm doses	2471917 Igual em todos os cenários					
Núm doses/ núm casos evitados	7874	4846	5806	3573	4267	2626
Núm doses/ núm mortos evitados	167433	103036	123456	75973	90726	55831
<b>2) 3 m - 4 anos; rotina 3, 5, 7 m</b>						
Núm casos evitados	428	695	580	943	790	1283
Núm mortos evitados	20	33	28	45	37	61
Núm sequelas evitadas	34	56	46	75	63	103
Núm doses	2891459 Igual em todos os cenários					
Núm doses/ núm casos evitados	6758	4159	4983	3066	3662	2253
Núm doses/ núm mortos evitados	142522	87706	105087	64669	77227	47524
<b>3) 3 m - 14 anos; rotina 3, 5, 7 m</b>						
Núm casos evitados	536	871	727	1182	990	1608
Núm mortos evitados	30	49	41	67	56	91
Núm sequelas evitadas	43	70	58	95	79	129
Núm doses	3670591 Igual em todos os cenários					
Núm doses/ núm casos evitados	6846	4213	5048	3106	3709	2283
Núm doses/ núm mortos evitados	121271	74629	89419	55027	65712	40438
<b>4) 1 - 19 anos; rotina 12 m</b>						
Núm casos evitados	495	804	671	1091	913	1484
Núm mortos evitados	32	52	44	71	59	97
Núm sequelas evitadas	40	64	54	87	73	119
Núm doses	2385683 Igual em todos os cenários					
Núm doses/ núm casos evitados	4820	2966	3554	2187	2612	1607
Núm doses/ núm mortos evitados	74085	45590	54626	33616	40143	24704

Tabela 5. Impacto epidemiológico das 4 opções de vacinação ao fim de 8 anos, segundo os 6 cenários assumidos para a incidência de DMC. Os números de casos evitados e de doses de vacina dados referem-se ao total acumulado ao fim de 8 anos. Apresentam-se também os índices ND/CE (núm doses/núm casos evitados) em cada opção.

Em termos percentuais, isto significa que a percentagem acumulada de casos evitados, total e por idade, vai evoluindo ao longo dos anos (Figura 4). Ao fim de oito anos, a percentagem acumulada total de casos evitados é de 40%, 56%, 72% e 69%, respectivamente, nas opções 1, 2, 3 e 4. Estas percentagens são independentes do cenário de incidência considerado. A forma como cada grupo etário é beneficiado difere muito entre as opções de vacinação (Figuras 4 e 5). A opção 1, em 8 anos, praticamente só teve tempo para evitar casos em crianças com 0 a 4 anos de idade. Por outro lado, como seria de esperar, a opção 4 não evita qualquer caso em crianças de idade inferior a 1 ano, mas é a opção que, em 8 anos, evita maior número de casos nos adolescentes. As opções 2 e 3 estão numa situação intermédia, protegendo parcialmente todos os grupos etários dos 0 aos 24 anos (Figura 5).

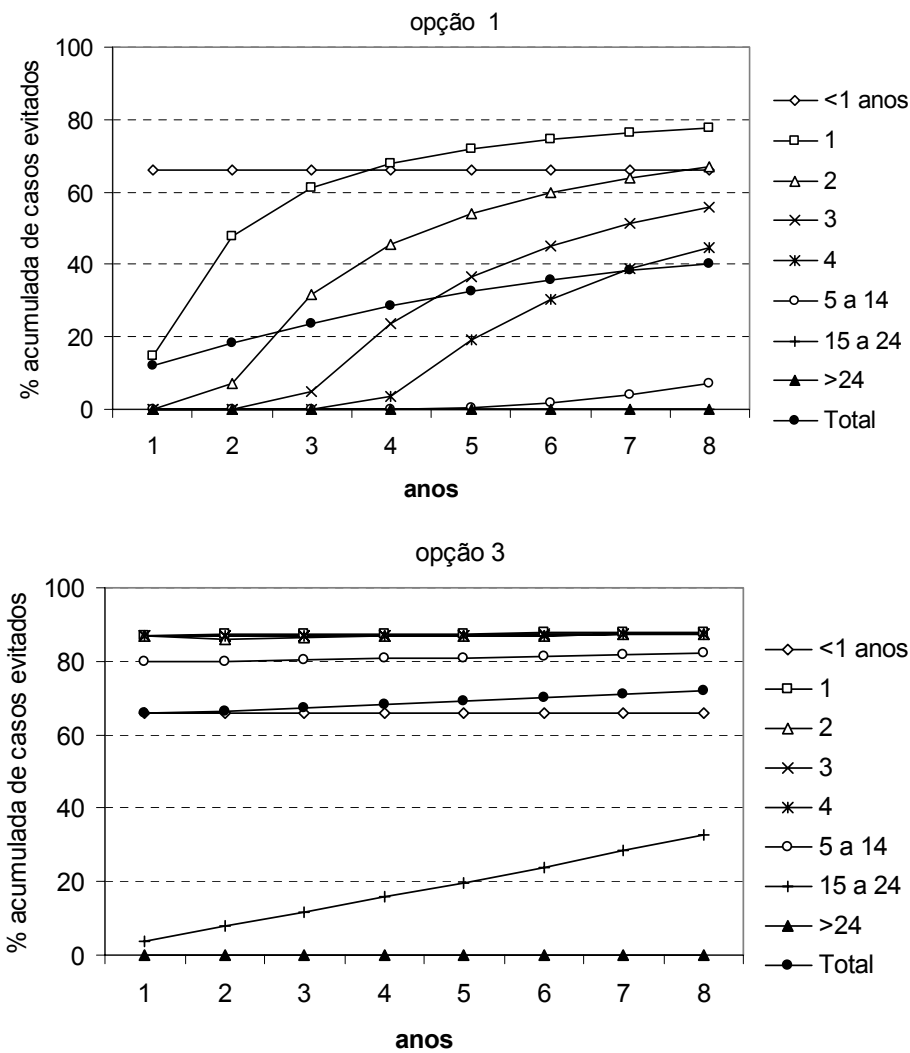


Figura 4. Variação da percentagem acumulada de casos de DMC evitados ao longo de 8 anos, por grupo etário e total, na opção 1 (3, 5, 7 meses) e na opção 3 (campanha 3 meses-14 anos; 3, 5, 7 meses). Ao fim de oito anos, a percentagem acumulada de casos evitados (Total) é de, respectivamente, 40% e 72%.

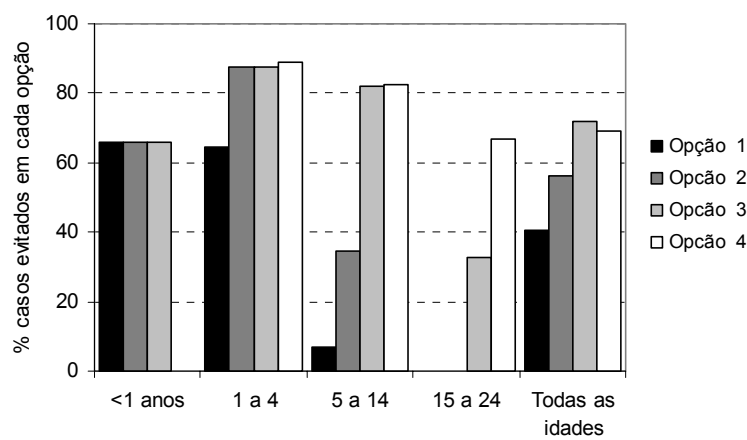


Figura 5. Percentagem de casos de DMC evitados por cada opção de vacinação em cada grupo etário, ao fim de 8 anos. Estas percentagens são válidas em todos os cenários de incidência.

O esforço vacinal, avaliado pelo número total de doses dadas em 8 anos, varia com a opção escolhida. A opção 3 é a que requer maior número de doses (3670591) e a opção 4 é a que requer menos (2385683) (Tabela 5). Estas duas opções requerem um grande esforço vacinal no primeiro ano, devido à campanha inicial de vacinação. No caso da opção 4, só a campanha requer 1626546 doses, o que representa 68% do esforço vacinal de 8 anos. Os números correspondentes para as campanhas das opções 2 e 3 são, respectivamente, 445290 (15%) e 1224423 (33%). Para avaliar o esforço vacinal total no primeiro ano, é ainda necessário adicionar à campanha a vacinação de rotina dada nesse ano. Nos anos seguintes, o esforço vacinal é igual ou inferior, concretamente, 308990 doses/ano nas opções 1 a 3 e 94892 doses/ano na opção 4 (Figura 6).

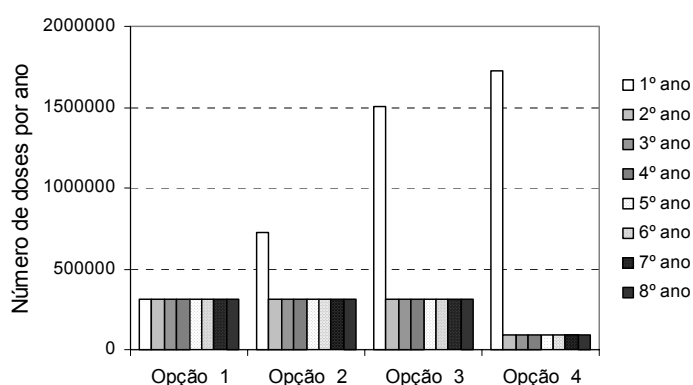


Figura 6. Número de doses de vacina dadas por ano em cada opção de vacinação (o primeiro ano inclui a campanha inicial).

Um índice que permite comparar as opções entre si, quanto à sua eficácia global, é o número de doses necessárias para evitar 1 caso de DMC, simbolicamente ND/CE. A opção 4 é a que tem mais baixo índice ND/CE (2187 doses/caso, no cenário 4). Como na opção 4 só são vacinados maiores de 1 ano de idade, cada indivíduo recebe só 1 dose e, por isso, o número total de doses dispendidas é inferior. Em contrapartida, a opção 4 não evita directamente casos de DMC em idades inferiores a 1 ano, os quais se estima variarem anualmente entre 17 (cenário 1) e 50 (cenário 6), aos quais correspondem 1 a 2 mortos. Imediatamente a seguir encontram-se as opções 3 e 2, com valores de ND/CE muito parecidos (Tabela 5).

Uma vez que o número de casos de DMC evitados por ano aumenta e o número de doses administradas por ano não aumenta, o índice ND/CE (acumulado desde o início da vacinação), vai diminuindo ao longo dos anos, tornando progressivamente mais favorável o balanço entre doses dispendidas e casos evitados (Figura 7). Ao fim de 8 anos, o valor de ND/CE é o que está indicado na Tabela 5.

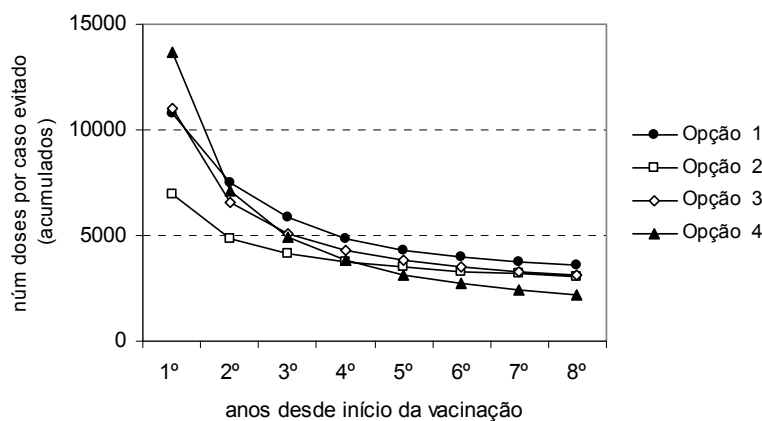


Figura 7. Evolução do número de doses por caso evitado (ND/CE), acumulados ao longo dos 8 anos, no caso do cenário de incidência 4.

## 5. Discussão

O número de casos de DMC em Portugal, nos próximos anos, deve situar-se entre 92 e 276 por ano, aos quais estarão associados 6 a 19 mortos por ano (Tabela 4). Na ausência de uma campanha prévia de vacinação, a introdução da vacina conjugada dirigida ao meningococo C no PNV português, em crianças de idade inferior a 1 ano (opção 1), permitiria evitar 40% dos casos de DMC e 29% dos mortos. Ao fim de 8 anos, isto representa 314 a 941 casos, dependendo da evolução futura da incidência da doença, 15 a 44 mortos e 25 a 75 casos com sequelas. Se a introdução da vacina no PNV for antecedida de uma campanha vacinal dirigida a grupos etários jovens (opções 2 a 4), a percentagem de casos evitados em 8 anos pode ser da ordem de 70% ou mais, dependendo da extensão dos grupos visados pela campanha (Figura 5). No caso da opção 3, por exemplo, podem ser evitados 536 a 1608 casos, 30 a 91 mortos e 43 a 129 casos com sequelas. Todos estes números pressupõem uma cobertura vacinal de rotina elevada, como é habitual no PNV português (aproximadamente 95%), e uma cobertura de campanha um pouco inferior (90% dos 0 aos 4 anos, 75% nos restantes).

A comparação dos impactos epidemiológicos globais e do índice ND/CE, aponta em favor da estratégia de vacinação identificada com a opção 4. É a opção que, ao longo de 8 anos, apresenta o melhor balanço entre doses dadas e casos evitados. É também a que evita o maior número de mortes e o segundo maior número de casos de doença. O maior inconveniente da opção 4 é não evitar *directamente* casos e mortes com menos de 1 ano de idade, uma das idades com mais alta esperança média de vida. Estes casos, contudo, serão parcialmente evitados, ao diminuir-se a transmissão da infecção dos indivíduos mais velhos para os menores de 1 ano. Quanto à opção 3, é a que evita o maior número de casos e de casos com sequelas, porém, o seu índice ND/CE posiciona-se em terceiro lugar. A opção 2 tem o inconveniente de evitar menos 22% de casos que a opção 3, mas tem um índice ND/CE ligeiramente melhor que o da opção 3 e tem a vantagem de não requerer um esforço vacinal tão forte no primeiro ano (Figura 6). Finalmente, a opção 1 é a que evita menos casos de DMC e a que tem o pior índice ND/CE num período de 8 anos, mas deve ser levada em consideração, caso os custos e/ou a logística de uma campanha inicial de vacinação se revelem proibitivos.

Em todas as opções ocorre uma cobertura vacinal progressiva, ao longo dos anos, de cada vez mais grupos etários. O balanço entre o esforço de vacinação e o benefício em termos de casos evitados, avaliado pelo ND/CE, evolui favoravelmente ao longo dos 8 anos estudados (Figura 7) e, caso os pressupostos básicos do modelo se mantenham válidos, é previsível que continue a evoluir favoravelmente nos anos seguintes.

A escolha final de qualquer das opções de estratégia vacinal aqui apresentadas, ou outras quaisquer, passa necessariamente por uma análise de natureza económica que sai do âmbito deste estudo. Nomeadamente, depende da disponibilidade de financiamento no primeiro ano de vacinação e da comparação dos custos da situação actual, sem vacinação de rotina, com os custos de cada uma das opções de estratégia vacinal que se pretenda considerar. Independentemente da opção que se possa adoptar, é essencial sustentar e melhorar a vigilância epidemiológica da DM. Sem esta vigilância, é impossível diminuir as fontes de incerteza subjacentes aos cálculos, de forma a melhorar a precisão das estimativas de impacto epidemiológico. Uma boa vigilância permite também ajustar qualquer estratégia previamente iniciada, à medida que são conhecidos os detalhes do impacto por ela produzidos.

Finalmente, uma palavra para sublinhar que o modelo subjacente às simulações efectuadas tem características fundamentalmente fenomenológicas. Por outras palavras, não tem por suporte a compreensão da dinâmica de transmissão da doença, não identifica os determinantes da progressão do estado de infectado para o estado de doente, não inclui explicitamente os progressos médicos no tratamento, em resumo, não se baseia num modelo teórico explicativo da relação parasita-hospedeiro a nível individual e sua transposição para o nível populacional. As previsões efectuadas baseiam-se, portanto, em pressupostos de manutenção das condições que têm regido a epidemiologia da doença em Portugal nos anos mais recentes e não são linearmente aplicáveis a outros países. Mudanças nessas condições podem desactualizar as estimativas efectuadas de forma dificilmente previsível.

### **Agradecimentos**

A Dra. Paula M. Valente (Centro de Saúde do Redondo e Comissão Técnica de Vacinação) e o Dr. Guilherme Gonçalves (Centro Regional de Saúde Pública do Norte e Comissão Técnica de Vacinação) efectuaram revisões do manuscrito original, dando várias sugestões que em muito contribuíram para a melhoria do conteúdo do mesmo.

### **Referências literárias**

---

<sup>1</sup> DGS. 2002. Programa Nacional de Vacinação e articulação com as vacinas conjugadas contra o meningococo C e pneumococo hepta-valente. *Circular Informativa n.º 15/DT* de 3 de Abril de 2002, Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde.

<sup>2</sup> Lima, G. 2000. Alguns números sobre doença meningocócica. *Saúde em Números* **15**(3):23.

<sup>3</sup> DGS. 2000. Controle das meningites na comunidade. *Circular Normativa n.º 3/DT* de 11 de Janeiro de 2000. Direcção Geral de Saúde, Ministério da Saúde.

- 
- <sup>4</sup> Lecour H. 1995. Epidemiologia da meningite bacteriana. In Francisco António Gonçalves Ferreira - Livro de Homenagem., pp. 409-422.
- <sup>5</sup> Caniça, M, R Dias, E Ferreira. 2002. Avaliação dos serogrupos circulantes de *Neisseria meningitidis* em Portugal. Relatório intercalar de projecto. INSA, Fevereiro 2002
- <sup>6</sup> Ferreira, E., GEMVSA, Caniça. 2001. Susceptibilidade aos antibióticos e caracterização dos serogrupos de *Neisseria meningitidis*. *Revista Portuguesa de Doenças Infecciosas*, 24(1-2):5-10.
- <sup>7</sup> Blanco MJR, L Queirós, G Gonçalves e JAC Freitas. 2000. Doença meningocócica no distrito do Porto. Alertas pelo sistema de Alerta e resposta Adequada – SARA. *Saúde em Números* 15:29-32.
- <sup>8</sup> Magalhães, AP. 2000. Meningite meningocócica em Portugal, 1996 e 1º semestre de 1997. *Saúde em Números* 15(3):17-19.
- <sup>9</sup> Baraff LJ, SI Lee, DL Schriger. 1993. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 12(5):389-394.
- <sup>10</sup> WHO. 2000. Meningococcal Disease. In: WHO Report on Global Surveillance of Epidemic-prone Infectious Diseases, WHO/CDS/CSR/ISR/2000.1.
- <sup>11</sup> WHO. 2002. Meningococcal Disease: Public Health Burden and Control. WHO, Genebra (disponível em <http://www.who.int/emc/diseases/meningitis/index.html>).
- <sup>12</sup> IVS. 2002. Evaluation du bénéfice épidémiologique attendu de la vaccination contre les méningocoques de sérogrupo C en France. Institut de Veille Sanitaire et le CRESGE, France.
- <sup>13</sup> Tikhomirov, E, M. Santamaria and K. Esteves. 1997. Meningococcal disease: public health burden and control. *World Health Statistics Quarterly* 50:170-177.
- <sup>14</sup> ACIP 2000. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 49(RR07):1-10.
- <sup>15</sup> Trotter, CL and WJ Edmunds. 2002. Modelling the cost effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccination campaign in England and Wales. *British Med J* 324:1-6.
- <sup>16</sup> Salisbury, D. 2002. Comunicação ao Meningococcal Disease-Meningitis Meeting, organizado pela Comissão Europeia, Luxemburgo, 22 Maio 2002. Dptm of Health, London.
- <sup>17</sup> Ramsay, ME, N Andrews, EB Kaczmarski and E Miller. 2001. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. *Lancet* 357:195-196.
- <sup>18</sup> Borrow, R, AJ Fox, K Cartwright, *et al.* 1999. Salivary antibodies following parenteral immunisation of infants with a meningococcal serogroup A and C conjugated vaccine. *Epidemiol Infect* 123(2):201-8.
- <sup>19</sup> Maiden CJ and JM Stuart. 2002. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. *Lancet* 359:1829-30.
- <sup>20</sup> O'Flanagan, D, J Devlin, M Cafferkey. 2002. Comunicação ao Meningococcal Disease-Meningitis Meeting, organizado pela Comissão Europeia, Luxemburgo, 22 Maio 2002. National Disease Surveillance Centre, Dublin, Ireland.

---

<sup>21</sup> Amela-Heras, C e RC Portero. 2002. Comunicação ao Meningococcal Disease-Meningitis Meeting, organizado pela Comissão Europeia, Luxemburgo, 22 Maio 2002. Centro Nacional de Epidemiologia, Madrid, Espanha.

<sup>22</sup> INE. 2002. Censos 2001. Resultados Provisórios. Instituto Nacional de Estatística, Portugal.

<sup>23</sup> INE 2000. Estimativas da População Residente. Instituto Nacional de Estatística, Portugal.

<sup>24</sup> Caswell, H. 2001 (2nd ed). *Matrix Population Models. Construction, Analysis, and Interpretation*. Sinauer Ass. Inc., Sunderland, Mass.