

COMPARAÇÃO ENTRE AS VACINAS MUNDIALMENTE UTILIZADAS PARA NEISSERIA MENINGITIDIS B: UMA VISÃO CRÍTICA



Giovanna Santos Oliveira^{1,2}, Ana Flávia Segati^{1,3}, Amanda Izeli Portilho^{1,3}, Elizabeth De Gaspari^{1,3,*}

¹Instituto Adolfo Lutz, Centro de Imunologia, São Paulo, SP, Brasil

²Secretaria Do Estado da Saúde, Especialização em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública, São Paulo, SP, Brasil

³Universidade de São Paulo, Programa de Pós-graduação Interunidades em Biotecnologia, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO

A *Neisseria meningitidis* é um patógeno que causa grande impacto na saúde pública. O sorogrupo B representa um desafio em relação ao desenvolvimento de vacinas devido à similaridade estrutural de seu polissacarídeo capsular com o ácido polissialílico presente no tecido cerebral humano, que além de apresentar baixa imunogenicidade, pode causar efeitos adversos. Avanços tecnológicos possibilitaram desenvolvimento das vacinas recombinantes Bexsero e Trumenba contra o meningococo B para induzir uma resposta imune segura. Este estudo teve como objetivo comparar as vacinas Bexsero e Trumenba e especular sobre o impacto de sua introdução no calendário vacinal do Brasil. Consistiu em uma revisão de literatura utilizando artigos coletados de base de dados publicados entre os anos de 1985 a 2023. Após a comparação foi demonstrado que a vacina Bexsero contém múltiplos antígenos (proteínas recombinantes e antígenos de membrana externa), tendo uma grande abrangência de faixa etária e eficácia em crianças e adolescentes, enquanto a Trumenba utiliza duas variantes de fHbp, sendo indicada para jovens adultos e aplicada em surtos universitários. Após as análises no Reino Unido e sua inclusão em seu programa nacional de imunização, a vacina Bexsero surge como uma alternativa adequada para a inclusão no Programa Nacional de Imunização do Brasil (PNI) por apresentar cobertura mais ampla e melhor eficácia, reduzindo a incidência da doença meningocócica invasiva e suas complicações.

Palavras-chave: *Neisseria meningitidis* B; Vacina Trumenba; Vacina Bexsero.

ABSTRACT

Neisseria meningitidis is a pathogen that significantly impacts public health. Serogroup B poses a challenge in vaccine development due to the structural similarity between the capsular polysaccharide of the bacteria and the polysialic acid present in human brain tissue, which not only exhibits low immunogenicity but can also cause adverse reactions. Technological advancements have enabled the development of the recombinant-protein vaccines Bexsero and Trumenba against meningococcus B to induce a safe immune response. This study aimed to speculate about the impact Bexsero and Trumenba could have on the vaccination schedule in Brazil. It consisted of a literature review using articles collected from databases between the years 1985 to 2023.

*Autor Correspondente: Autor correspondente: Elizabeth De Gaspari - elizabeth.gaspari@ial.sp.gov.br - ORCID: orcid.org/0000-0001-8332-2248

After comparison, it was demonstrated that the Bexsero vaccine contains multiple antigens (recombinant proteins and outer membrane antigens), providing broad age coverage and efficacy in children and adolescents, while Trumenba utilizes two variants of fHbp and is indicated for young adults, particularly in university outbreak settings. After the analyses in the United Kingdom and its inclusion in its national immunization program, the Bexsero vaccine emerges as a suitable alternative for inclusion in the National Immunization Program of Brazil (PNI), it showed broader coverage and better efficacy, reducing the incidence of invasive meningococcal disease and its complications.

Keywords: *Neisseria meningitidis* B; Trumenba vaccine; Bexsero vaccine.

INTRODUÇÃO

A meningite é uma doença causada pela inflamação das meninges, as membranas que revestem o cérebro, e representa um grande desafio para a saúde pública. Esta condição pode ser causada por diferentes agentes etiológicos [1,2].

A meningite viral está frequentemente relacionada ao gênero Enterovírus, embora outros vírus como sarampo, caxumba e herpes simples também possam estar associados a esta doença [3]. Por outro lado, a meningite de origem bacteriana pode ser causada por uma diversidade de bactérias, destacando-se: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Neisseria meningitidis* [4].

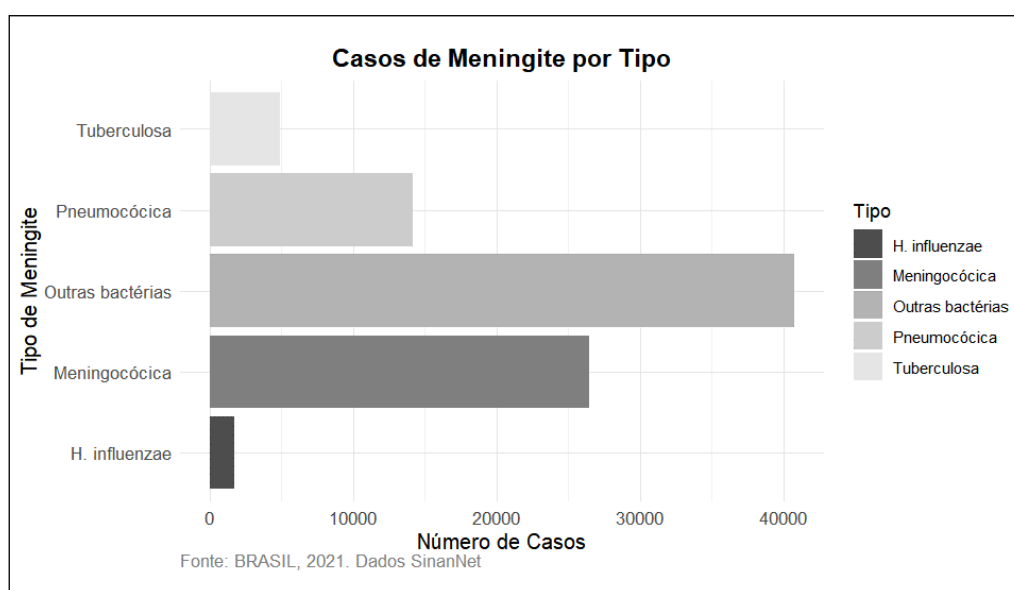
Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde estima-se que anualmente ocorram 250 mil mortes causadas por meningite [5].

No Brasil, entre os anos de 2007 a 2020, foram notificados

265.644 casos confirmados de meningite, com predominância de origem viral, seguida pela bacteriana. A *Neisseria meningitidis* foi a principal bactéria isolada de casos em que se confirmou a espécie bacteriana e, nesse caso, pode-se utilizar o termo doença meningocócica (Figura 1). Além disso, as cepas de *Neisseria meningitidis* podem ser classificadas em sorogrupos, de acordo com a natureza do polissacarídeo capsular, e os sorogrupos mais frequentemente associados a doença são A, B, C, W e Y. Nesse mesmo período, os sorogrupos mais comuns foram respectivamente C, B, W e Y (Figura 2), totalizando 5.581 óbitos, com uma taxa de letalidade de aproximadamente 21% [6].

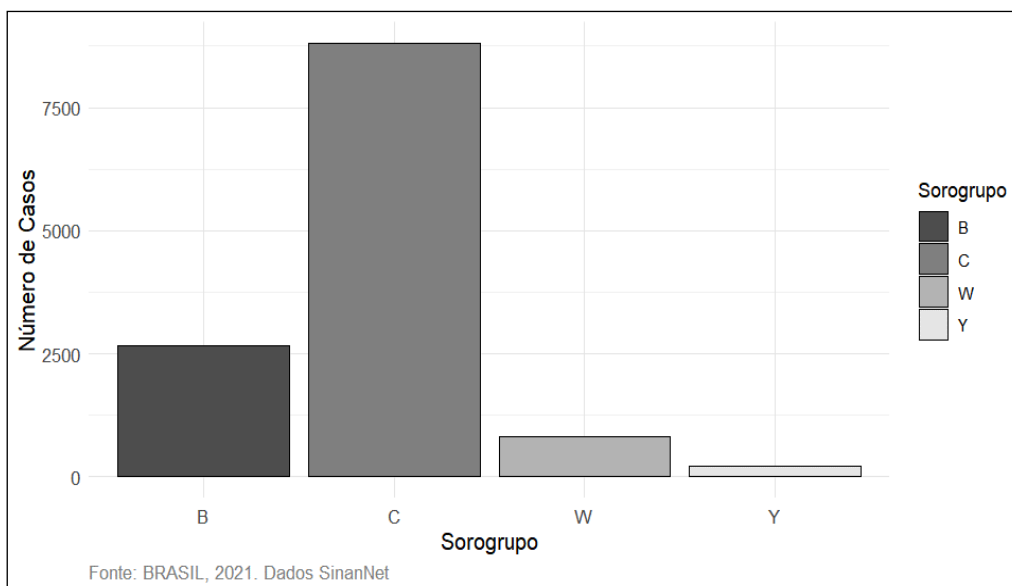
A bactéria *Neisseria meningitidis* pertence à família *Neisseriaceae*, é caracterizada por sua imobilidade e composição de parede gram negativa, revestida por uma cápsula polissacarídica que permite classificar as cepas em diferentes sorogrupos. Os principais sorogrupos responsáveis pela disseminação da doença meningocócica são A, B, C, W, X e Y [7,8].

Figura 1. Casos de meningite causada por bactérias predominantes no Brasil (2007-2020)



Fonte: Elaborado pelo autor

Figura 2. Casos de doença meningocócica por sorogrupo no Brasil (2007-2020)



Fonte: Elaborado pelo autor

Esta bactéria pode ser classificada também com base em sorotipos e subtipos, os quais são denominados de acordo com a variação antigênica de proteínas presentes na membrana externa

desta bactéria, representados por PorB e PorA, respectivamente [4]. A tabela 1 detalha as principais funções dos componentes antigênicos da bactéria *Neisseria meningitidis* [9].

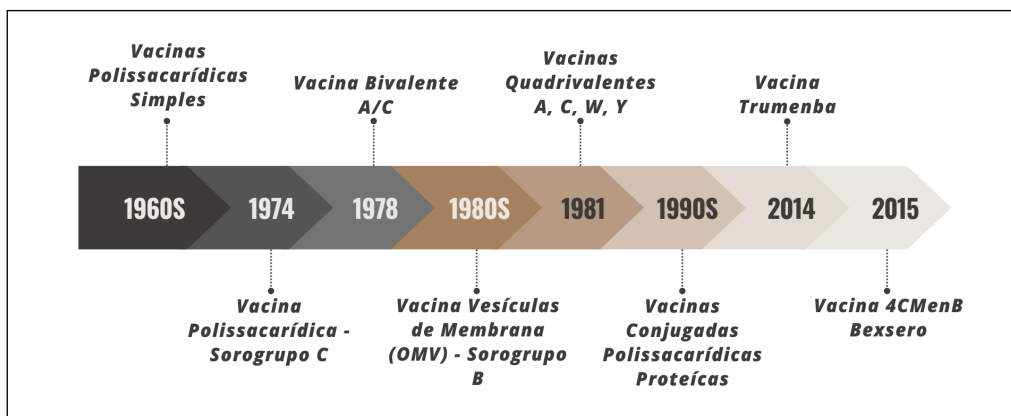
Tabela 1. Principais antígenos de membrana externa de *Neisseria meningitidis* B (Men B)

Componente	Função Principal
Porina A (PorA) - Classe 1	Canal de porina, entrada de nutrientes e íons
Porina B (PorB) - Classe 2 ou 3	Canal de porina, entrada de nutrientes e íons
Proteína Modificável por Redução (RMP) - Classe 4	Ancoragem de porinas, evasão imunológica
Proteína de Opacidade (OPA)	Adesina/Invasina
Adesina A de <i>Neisseria</i> (NadA)	Adesina/Invasina
Cápsula Polissacarídica	Proteção e revestimento bacteriano
Lipooligossacarídeos (LOS)	Endotoxina/Adesina
Pili	Adesina
Proteína de Ligação à Transferrina (Tbp)	Sequestra ferro do hospedeiro para realizar o metabolismo da bactéria
Proteína de Ligação ao Fator H (fHbp)	Liga-se ao fator H e inibe ativação do complemento
Proteína de Superfície A de <i>Neisseria</i> (NspA)	Inibe ativação do sistema complemento
Antígeno de Ligação a Heparina de <i>Neisseria</i> (NHBA)	Liga-se a Heparina para facilitar a adesão e aumento de sua resistência bacteriana

Fonte: Elaborado pelo autor

A transmissão ocorre através de contato direto com secreções respiratórias. O local de colonização da *N. meningitidis* é a nasofaringe humana, podendo manifestar-se de forma sintomática ou assintomática, sendo esta última caracterizada por portadores

da bactéria. Os principais grupos de portadores associados a esta condição são adolescentes, jovens adultos e residentes em locais com baixas condições socioeconômicas [4].

Figura 3. Linha do tempo do desenvolvimento de vacinas contra Meningococo

Fonte: Elaborado pelo autor

Como demonstrado na figura 3, as primeiras vacinas contra a doença meningocócica foram desenvolvidas na década de 1960, marcadas pelo surgimento das vacinas polissacarídicas. Em 1974, uma vacina contra meningite sorogrupo C foi licenciada, seguida da vacina bivalente A/C em 1978 e posteriormente as vacinas quadrivalentes A, C, W, Y no ano de 1981 [10].

Nos anos 1990, foram desenvolvidas as vacinas conjugadas polissacarídicas-proteicas, influenciadas pelas vacinas conjugadas contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) [10].

A dificuldade em desenvolver vacinas contra o Meningococo B ocorre devido a baixa imunogenicidade do polissacarídeo deste sorogrupo, que é semelhante ao ácido polissialílico presente no tecido cerebral humano, sendo pouco imunogênico e podendo causar efeitos adversos [11,12].

As vesículas de membrana externa (OMVs) são naturalmente secretadas por bactérias gram-negativas e contêm lipopolissacarídeos (LPS), proteínas e fosfolipídios em sua composição, que ajudam a induzir a resposta imunológica. Além disso, elas possuem função de grande importância como antígenos em vacinas contra o meningococo [13].

Uma vez que apresentam diversos antígenos proteicos, as OMVs começaram a ser estudadas para preparações vacinais, a princípio para o meningococo B e, mais recentemente, foram investigadas para desenvolvimento de vacinas para outros patógenos, como *Shigella sonnei*. Ainda, há estudos que relatam o uso das próprias vacinas de OMV contra a *Neisseria meningitidis* contra infecções pela bactéria *Neisseria gonorrhoeae* [14, 15, 16]. A alta eficácia das vacinas de OMV contra a *Shigella sonnei* impulsionou estudos clínicos para desenvolvimento de vacinas de OMVs geneticamente modificadas (GMMA) contra a *Salmonella* [15, 17] e infecções virais como SARS-CoV-2 [18, 19].

As primeiras vacinas contra o meningococo B utilizando OMVs foram desenvolvidas na década de 1980, as três principais utilizadas foram Va-Mengoc-BC (Instituto Finlay) em Cuba, MENZB (Novartis) na Nova Zelândia e MenBvac (Instituto Norueguês de Saúde Pública) na Noruega [10, 14]. As contribuições de Zollinger, Poolman e Frascch foram fundamentais para o desenvolvimento de

vacinas de OMV contra o meningococo B. Zollinger demonstrou que os antígenos do sorotipo eram formados por proteínas e lipopolissacarídeos presentes na membrana externa da bactéria, organizados em vesículas fechadas, elaborou um sistema de tipagem de proteínas de membrana externa, destacando as classes 1, 2 e 3, e identificou a presença de antígenos em proteínas de classe 5 demonstrando a variedade antigênica do meningococo. Poolman, por sua vez, colaborou na caracterização dos antígenos, descobriu novos sorotipos (2a, 2b e 2c) com o uso de anticorpos monoclonais, e desenvolveu um sistema de tipagem de lipopolissacarídeos, ampliando a identificação de cepas de *N. meningitidis*. Frascch, criou um sistema de classificação dos meningococos B distinguindo em 10 sorotipos, identificou as proteínas de membrana externa responsáveis pela especificidade dos sorotipos, e descobriu que a reatividade sorológica envolve uma variedade de antígenos, contribuindo para métodos mais eficazes de identificação e controle da doença meningocócica [20].

Com o tempo e desenvolvimento de novas tecnologias para caracterização dos microrganismos, a vacinologia reversa surgiu, utilizando a análise do genoma do Meningococo B, identificou 85 novas proteínas de superfície, com 25 delas induzindo anticorpos bactericidas, se mostrando a melhor entre as técnicas convencionais utilizadas. Essa técnica foi essencial para o desenvolvimento de uma nova vacina baseada em proteínas recombinantes (Bexsero®), que demonstrou eficácia contra várias cepas do Meningococo B [21].

A vacina 4CMenB, comercializada com o nome Bexsero® (GlaxoSmithKline), foi a primeira vacina contra o meningococo B (MenB) com cobertura ampla utilizando multicomponentes: OMVs, proteínas recombinantes e hidróxido de alumínio, foi aprovada pela *European Medicines Agency* (EMA) em 2013 e pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) em 2015 [22,23]. Seguida pela vacina rLP2086 bivalente, comercializada com o nome Trumenba® (Pfizer), que recebeu aprovação da *Food and Drug Administration* 2014 através da comprovação de imunidade contra 4 diferentes cepas do meningococo sorogrupo B [24].

A vacina Bexsero® é composta por três proteínas

recombinantes, a Proteína de ligação ao fator H (fHbp), Antígeno de ligação a heparina de *Neisseria* (NHBA) e Adesina A de *Neisseria* (NadA); antígenos de membrana externa da cepa *New Zealand* também são acrescentados na formulação, como a Porina A. Já a Trumenba®, que também possui como objetivo prevenir infecções de MenB, possui em sua composição duas variantes da Proteína de ligação ao fator H [25].

Visto isso, o objetivo deste estudo foi comparar as vacinas Bexsero® e Trumenba®, analisando seus prós e contras em diversos aspectos, com o intuito de especular sobre o impacto de sua introdução no calendário vacinal do Brasil.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de exploratório, que avaliou a comparação das vacinas Bexsero® e Trumenba® utilizadas para a prevenção de infecções causadas por *Neisseria meningitidis* B. A revisão foi realizada por meio de bulas fornecidas por fabricantes e estudos publicados na literatura científica.

Fontes de Informação

Para elaboração deste estudo as pesquisas foram realizadas na base de dados PubMed. O site do Ministério da Saúde do Brasil foi consultado para obter informações atualizadas sobre a meningite e sua situação epidemiológica no país. As informações sobre as vacinas Bexsero® (GlaxoSmithKline) e Trumenba®

(Pfizer) foram retiradas das bulas fornecidas pelos fabricantes.

Estratégia de Busca

A busca de literatura científica na base de dados Pubmed foi realizada utilizando os seguintes descritores: “Meningococcus B”, “Bexsero & Trumenba”, “Trumenba”, “Bexsero”, a pesquisa abrangeu os artigos publicados entre 1985 e 2023.

Critério de Elegibilidade

Foram incluídos estudos clínicos, artigos e revisões sistemáticas que abordassem dados sobre eficácia, segurança, efeitos adversos e inclusão das vacinas em programas de imunização.

RESULTADOS

Sabe-se que a doença meningocócica invasiva causada pela bactéria Meningococo B tem sido um importante problema de saúde pública, devido principalmente à dificuldade de desenvolvimento de vacinas para este sorogrupo. As vacinas Bexsero® e Trumenba® são alternativas de prevenção desta infecção. As bulas das vacinas foram avaliadas e comparadas em diversos aspectos, esta análise é apresentada de forma detalhada na tabela 2 [26,27].

Tabela 2. Comparação de bulas das vacinas Bexsero® e Trumenba®

Aspecto	Bexsero	Trumenba
Composição	Proteínas recombinantes NHBA, NadA e fHbp e PorA P1.4 + Hidróxido de Alumínio	Duas proteínas recombinantes MenB fHbp das subfamílias A e B + Hidróxido de Alumínio
Mecanismo de Ação / Resposta Imunológica	Induz a produção de anticorpos bactericidas que reconhecem os antígenos da vacina e protegem contra meningococo B	Induz a produção de anticorpos bactericidas que reconhecem o antígeno da vacina e protegem contra meningococo B
Via de Administração	Intramuscular	Intramuscular
Indicação Etária	2 meses até 50 anos	10 até 25 anos
Intervalo de Doses e Esquema de vacinação	<ul style="list-style-type: none"> - Lactentes (2-5 meses): 3 doses + 1 reforço. Intervalo de 2 meses entre as doses iniciais. - Crianças (6-11 meses): 2 doses + 1 reforço. Intervalo de 2 meses entre as doses iniciais. - Crianças (12-23 meses): 2 doses + 1 reforço. Intervalo de 2 meses entre as doses. - Crianças e adolescentes (2-10 anos): 2 doses sem reforço. Intervalo de 2 meses entre as doses. - Adolescentes e adultos (11 anos ou mais): 2 doses sem reforço. Intervalo de 1 mês entre as doses 	<ul style="list-style-type: none"> - Esquema de 2 doses: 0 e 6 meses. - Esquema de 3 doses: 0, 1-2 meses, 6 meses. Intervalo de 6 meses entre as doses no esquema de 2 doses. No esquema de 3 doses, 1-2 meses entre a 1ª e a 2ª dose, e 6 meses entre a 2ª e a 3ª dose

Eficácia	Alta eficácia em diferentes estudos, com respostas imunes significativas para diversos antígenos. Estudos clínicos mostraram soroproteção em lactentes, crianças e adolescentes	Alta eficácia com soroproteção robusta em estudos de fase 2 e 3; >80% dos vacinados desenvolveram anticorpos bactericidas contra <i>Neisseria meningitidis</i> sorogrupo B
Contra Indicações	Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina	Hipersensibilidade a qualquer componente da vacina
Segurança	Dados não clínicos não revelam risco para humanos. Dados clínicos observaram reações adversas comuns	Dados não clínicos não revelam risco para humanos. Dados clínicos observaram reações adversas comuns
Advertência de manuseio	Agitar vigorosamente e realizar inspeção visual antes da administração	Agitar vigorosamente e realizar inspeção visual antes da administração
Armazenamento	Armazenar entre 2°C e 8°C. Não congelar	Armazenar entre 2°C e 8°C. Não congelar
Reações Adversas	- Muito comuns: Febre, dor no local da injeção, irritabilidade, sonolência, cefaleia, náusea, mialgia, artralgia, choro incomum em lactentes; - Comuns: Perda de apetite, erupção cutânea, vômitos, diarreia em lactentes, linfadenopatia; - Incomuns: Febre >40°C, convulsões, reações alérgicas como urticária e prurido	- Muito comuns: Dor no local da injeção, fadiga, cefaleia, calafrios, febre, náusea, dor muscular, dor articular; - Comuns: Eritema no local da injeção, endurecimento no local da injeção; - Incomuns: Reações alérgicas, linfadenopatia
Interações Medicamentosas	Pode ser administrada com algumas vacinas de rotina	Pode ser administrada com algumas vacinas de rotina
Persistência de Imunidade	Mostrou persistência de anticorpos de 35% a 91% até 3-4 anos após a vacinação, indicando uma memória imunológica duradoura. A memória imunológica também foi confirmada.	Estudos mostraram que a persistência de imunidade se mantém por pelo menos 4 anos após a vacinação, com uma forte resposta de memória após a dose de reforço
Orientações para Grupos Vulneráveis	A eficácia pode ser reduzida em imunocomprometidos. A vacina só deve ser considerada em gestantes e mulheres em fase de amamentação se o benefício potencial superar o risco	A eficácia pode ser reduzida em imunocomprometidos. A vacina só deve ser considerada em gestantes e mulheres em fase de amamentação se o benefício potencial superar o risco
Redução da Carga da Doença	A introdução de Bexsero® no Reino Unido resultou em uma redução de 75% nos casos de doença meningocócica B em lactentes	Vacinação com Trumenba® reduziu significativamente a carga da doença em países que adotaram a vacina

Fonte: Elaborado pelo autor

DISCUSSÃO

Após a análise dos dados os resultados indicam que as vacinas Bexsero® e Trumenba® possuem características distintas com relação a sua composição e de acordo com a faixa etária, embora ambas possuam uma boa eficácia para *Neisseria meningitidis* B.

A vacina Bexsero®, aprovada em 2013 pela União Europeia, é composta de proteínas recombinantes e antígenos de membrana externa de *Neisseria meningitidis* [23]. Em um estudo realizado na Espanha entre os anos de 2015 e 2019, foi observado que a eficácia da vacinação completa com duas doses de Bexsero® foi de 71% contra a doença causada por meningococo do sorogrupo B, enquanto a eficácia de imunização parcial com apenas uma dose foi de 54%. Neste mesmo estudo, a análise de eficácia em

crianças menores de 60 meses demonstrou uma proteção de 64% em uma dose e 76% após duas doses, conferindo proteção contra doença invasiva de qualquer sorogrupo [28].

Como anteriormente descrito na tabela 2, os principais efeitos adversos relacionados à vacina Bexsero® foram dor e sensibilidade no local da injeção. Reações sistêmicas como sonolência e irritabilidade foram observadas em 81-92% dos lactentes. A febre também foi frequentemente relatada: em 23-36% com administração isolada e de 76-80% quando administrada concomitantemente com outras vacinas sendo controlada com paracetamol [29].

A introdução da vacina Bexsero® contra o meningococo B no programa de imunização infantil apresenta desafios de saúde pública relacionados a sua implementação. O Reino Unido foi

o primeiro país a utilizar a vacina em 2015, foram observados muitos benefícios, como redução do risco e morte por doença meningocócica do sorogrupo B. Além disso, foi implementado um sistema de monitoramento para avaliar a eficácia do programa. Esta vacina foi considerada eficaz contra 73-88% das cepas de *Neisseria meningitidis* tipo B, destacando a necessidade de vigilância contínua para identificar lacunas na vacina e melhorar as estratégias de vacinação [30].

Já a vacina Trumenba® foi aprovada nos Estados Unidos no ano de 2014 pela *Food and Drug Administration*, através de um processo acelerado para prevenção de infecções causadas por *N. meningitidis* B, possui em sua composição duas variantes da Proteína de ligação ao fator H [31]. Em uma avaliação de surto de Meningococo B em 2015 na Universidade de *Rhode Island*, onde a vacina Trumenba® foi utilizada como intervenção, a vacinação de estudantes abrangeu as faixas etárias de 16 a 23 anos de idade, e demonstrou ser altamente eficaz na prevenção de novos casos durante surtos. Além disso, a Trumenba tem sido amplamente utilizada em campanhas de vacinação em universidades com alta taxa de adesão e eficácia no controle de surtos [32].

A vacina Trumenba® apresenta um bom perfil de segurança, sendo a maioria dos efeitos adversos leves a moderados. Em ensaios clínicos, as reações adversas mais comuns foram fadiga, dor de cabeça e dores musculares, bem como reações no local da injeção, dor, vermelhidão e inchaço [33].

Foi realizado um *Health Technology Assessment* (HTA) através de revisão de literatura e análise de diversos aspectos para avaliar a introdução da vacina Trumenba® no programa de vacinação de adolescentes italianos. O estudo foi realizado com o objetivo de analisar os benefícios da vacinação contra o meningococo B nessa faixa etária. O meningococo B representou 36% dos casos de doença meningocócica invasiva na Itália entre 2011 e 2017. A Trumenba® foi recomendada por sua alta imunogenicidade e capacidade de induzir uma resposta bactericida. Além disso, foi desenvolvida uma avaliação econômica, que comparou a estratégia de vacinação com a não vacinação, com o intuito de auxiliar a tomada de decisão pelos

responsáveis de políticas públicas no país [34].

Ambas as fabricantes GlaxoSmithKline e Pfizer estão trabalhando na produção de novas vacinas pentavalentes abrangendo os sorogrupos A, B, C, W e Y responsáveis pela maior parte dos casos de doença meningocócica invasiva.

A GlaxoSmithKline está desenvolvendo a sua candidata à vacina pentavalente, utilizando a combinação da formulação das vacinas Bexsero® e Menveo® (vacina polissacarídica conjugada contra os sorogrupos A, C, W-135 e Y), com o objetivo de reduzir a quantidade de injeções e casos de doença meningocócica invasiva [35]. Em um estudo de fase II para avaliação da imunogenicidade verificou-se uma boa resposta imunológica contra os sorogrupos A, C, W e Y, embora a resposta ao sorogrupo B tenha sido um pouco menor em comparação à vacina Bexsero® sozinha, esta vacina se demonstrou segura e com leves efeitos colaterais, e apenas um caso grave de síncope relacionada a vacina [36]. O ensaio de fase III foi conduzido utilizando 3650 participantes englobando as faixas etárias de 10 a 25 anos de diferentes países, os testes foram realizados para avaliar a resposta imunológica contra 110 cepas de meningococo B, a vacina obteve boa tolerância e perfil de segurança. Recentemente esta vacina foi enviada para a análise da FDA e uma decisão regulatória está prevista para 14 de fevereiro de 2025 [35].

Em uma tentativa de aprimoramento da vacina Trumenba® para aumentar sua cobertura contra cepas de meningococo, a Pfizer está desenvolvendo uma vacina pentavalente (PENBRAYA™). Esta nova vacina foi aprovada pela FDA em outubro de 2023, e abrange as faixas etárias de 10 a 25 anos em duas doses com intervalo de 6 meses entre as aplicações, combinando a formulação de duas vacinas, Trumenba® e Nimenrix® (esta, vacina polissacarídica tetravalente conjugada, contra os sorogrupos A, C, W e Y), com o objetivo de simplificar o esquema de vacinação e melhorar a cobertura vacinal, declarando que esta vacina não se demonstrou inferior a outra vacinas licenciadas. A tabela 3 demonstra como foram realizados os estudos de fase II e III que permitiram com que esta vacina obtivesse aprovação [37,38].

Tabela 3. Estudo de fases da vacina PENBRAYA™

Fase de Estudo	II		III			
Divisão de Estudo	Único		1	2		
Tipo de Estudo	Descritivo e não controlado		Multicêntrico controlado por ativos			
Faixa Etária	11-14 anos		10-25 anos			
Vacina aplicada	Penbraya		Trumenba	Penbraya	Trumenba	Penbraya
Número de participantes	-		650	1763	2543	1053
Esquema de doses	Intervalo de 12 meses		No mês zero e mês seis			

Fonte: Elaborado pelo autor

A implementação de vacinas MenB em programas de imunização possui alguns desafios relacionados a custos, recursos e aceitação pública. O custo da vacina requer uma análise completa de custo-benefício antes de ser incluída no calendário de imunização nacional. Países como o Reino Unido realizaram análises econômicas detalhadas antes de incluir a vacina contra *N. meningitidis* B nos seus programas infantis, negociando custos baixos para torná-lo acessível [30]. Além disso, a distribuição de vacinas em diferentes regiões enfrenta desafios adicionais, principalmente por conta da diversidade geográfica das cepas de *N. meningitidis*, exigindo uma adaptação da vacina às condições epidemiológicas locais [34,39].

O programa nacional de imunização pode variar de acordo com o país. No Reino Unido, por exemplo, a vacina Bexsero® é utilizada desde 2015 para prevenir a doença meningocócica por *N. meningitidis* B [29]. Nos Estados Unidos, o CDC recomenda vacinas meningocócicas para proteger contra os sorogrupos A, C, W e Y, sendo oferecidas para adolescentes a partir de 11 anos. As vacinas Bexsero® e Trumenba® estão disponíveis em casos específicos contra o meningococo B [40]. Na Europa, as vacinas para meningite variam conforme o país, mas a maioria inclui proteção contra os sorogrupos A, C, W, Y e B [41].

Em muitos países, é comum priorizar grupos de risco, como crianças, adolescentes e profissionais expostos a patógenos. Em países como na França, Itália, Portugal e Reino Unido, as vacinas são fornecidas gratuitamente aos bebês, já em outros países, como a Áustria e a Polônia, as vacinações são parcialmente cobertas ou totalmente pagas dependendo da faixa etária ou do perfil de risco [39].

No Brasil, o Programa Nacional de Imunizações (PNI), criado em 1973, desempenha um papel importante na inclusão de vacinas. Para que uma nova vacina seja introduzida no Programa Nacional de Imunizações, envolve uma análise cuidadosa que combina evidências científicas com estudos de custo-benefício. Para a preservação das vacinas, o país deve dispor de eficiente rede de frio, que mantenha as condições adequadas de armazenamento e transporte até o momento da aplicação. Para facilitar a aquisição de vacinas internacionais a preços mais acessíveis pode ser utilizado o Fundo Rotatório da Organização Pan-Americana de Saúde, que contribui para garantir que as vacinas incluídas no PNI sejam eficazes e economicamente viáveis [42].

O Projeto de Lei (PL) 1286/2023, apresentado à Câmara dos Deputados em 21 de março de 2023, busca incluir as vacinas contra o meningococo B no Programa Nacional de Imunizações (PNI). A última atualização sobre o projeto foi em 10 de setembro de 2024, e, no momento, ele está aguardando o parecer do relator na Comissão de Saúde (CSAUDE) [43].

Este artigo apresentou algumas limitações a serem consideradas, como a falta de estudos que comparem diretamente as duas vacinas, o que restringe a fonte de dados analisados visto que poucos países introduziram no calendário vacinal.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos realizados no Reino Unido, conclui-se que a vacina Bexsero® seria uma opção promissora a ser incluída nos programas de imunização do Brasil, pois além de abranger diferentes faixas etárias, também apresenta alta eficácia contra diversas cepas de *Neisseria meningitidis* B. Como exposto

anteriormente, a introdução dessa vacina reduziu em 75% casos de doença meningocócica no Reino Unido, reforçando o sucesso do imunizante. Entretanto, a Trumenba devido ao seu menor custo não seria uma opção descartada, uma vez que ambas apresentaram uma proteção efetiva a depender da faixa etária escolhida.

Porém, para que haja a introdução de uma vacina no Programa Nacional de Imunização do Brasil deve haver uma análise de custo-benefício, enfrentamento de desafios logísticos e econômicos, com uma possível priorização de grupos de maior risco e negociação de preços acessíveis.

REFERÊNCIAS

1. Liphaut B, Cobo Zanella R, Lemos APS, Almeida SCG, Chimara EM, Blanco R, et al. Meningites Bacterianas: Diagnóstico e Caracterização Laboratorial dos Agentes Etiológicos. BEPA [Internet]. 2021 Nov 30 [citado em 19 de maio de 2024];18(215):69–86. Disponível em: <https://doi.org/10.57148/bepa.2021.v.18.37236>.
2. World Health Organization. Meningitis. WHO [Internet]. 2023 [citado em 4 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/meningitis>.
3. Liphaut BL, Yu ALF, Ferreira JA, Endo JAG, Silva MR, Carvalhanas TRMP. Meningite: O que precisamos saber? BEPA [Internet]. 2018 [citado em 19 de maio de 2024];15:23–32. Disponível em: http://www.saude.sp.gov.br/resources/ccd/homepage/bepa/educacao-2018/educacao_178_-_outubro.pdf.
4. Brasil - Ministério da Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. MS [Internet]. 2017 [citado em 19 de maio de 2024]; Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/f/febre-tifoid-e/publicacoes/guia-de-vigilancia-epidemiologica-7a-edicao/view>.
5. Organização Pan-Americana da Saúde. OMS e parceiros pedem ação urgente contra a meningite. OPAS [Internet]. 2021 [citado em 4 de junho de 2024]. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/28-9-2021-oms-e-parceiros-pedem-aca-o-urgente-contra-meningite>.
6. Brasil - Ministério da Saúde. Situação Epidemiológica das Meningites. MS [Internet]. 2021 [citado em 19 de maio de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/m/meningite/situacao-epidemiologica>.
7. Findlow J, Nuttens C, Kriz P. Introduction of a second MenB vaccine into Europe – needs and opportunities for public health. Expert Review of Vaccines. 2019 Mar 4;18(3):225–39.
8. Sáfadi MAP, Berezin EN, Oselka GW. A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. Jornal de Pediatria. 2012 May 23;88:195–202.
9. Portilho AI. Imunização parenteral e de mucosas com Vesículas de Membrana Externa de *Neisseria meningitidis* do sorogrupo C visando reatividade com sorogrupo W em camundongos [Internet]. [São Paulo]; 2021 [citado em 26 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.87.2021.tde-08122022-115959>.
10. World Health Organization. The Immunological basis for immunization series: Module 15: Meningococcal Disease. WHO

- [Internet]. 2020 [citado em 22 de julho de 2024]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/item/9789240017481>.
11. Gasparini R, Amicizia D, Domnich A, Lai PL, Panatto D. *Neisseria meningitidis* B vaccines: recent advances and possible immunization policies. *Expert Review of Vaccines*. 2014 Mar 29;13(3):345–64.
 12. Lataro TRB. Utilização de anticorpos monoclonais como diferenciais de meningites bacterianas e virais pela técnica de Imuno-histoquímica. [Internet]. [São Paulo]; 2017 [citado em 04 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/D.87.2017.tde-23022017-115134>.
 13. Gerritzen MJH, Stangowez L, van de Waterbeemd B, Martens DE, Wijffels RH, Stork M. Continuous production of *Neisseria meningitidis* outer membrane vesicles. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2019 Dec 1;103(23–24):9401–10.
 14. Portilho AI, De Gaspari E. Outer Membrane Vesicles: A Challenging Yet Promising Platform for COVID-19 Vaccines. *COVID-19 Vaccines - Current State and perspectives*. Intech Open; 2023.
 15. Micoli F, MacLennan CA. Outer membrane vesicle vaccines. *Seminars in Immunology*. 2020;50:101433.
 16. Semchenko EA, Seib KL. Outer membrane vesicle vaccines for *Neisseria gonorrhoeae*. *Nature Reviews. Urology*. 2022;19:5-6.
 17. Mancini F, Micoli F, Necchi F, Pizza M, Berlanda Scorza F, Rossi O. GMMA-based vaccines: The known and the unknown. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:1-7.
 18. Gaspar EB, Prudencio CR, De Gaspari E. Experimental studies using OMV in new platform of SARS-Cov-2 vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 2021, 17 (9), 2965-2968.
 19. Gaspar EB, De Gaspari E. Avidity assay to test functionality of anti-SARS-CoV-2 antibodies. *Vaccine*, 2021, 39 (10), 1473-1475.
 20. Frasch CE, Zollinger WD, Poolman JT. Serotype Antigens of *Neisseria meningitidis* and a Proposed Scheme for Designation of Serotypes. *Clinical Infectious Diseases*. 1985 Jul 1;7(4):504–10.
 21. Rappuoli R. Reverse vaccinology. *Current Opinion in Microbiology*. 2000 Oct;3(5):445–50.
 22. Santolaya ME, O’Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Muñoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*. 2012 Feb;379(9816):617–24.
 23. Food and Drug Administration. Bexsero Safety Review [Internet]. FDA. [citado em 5 de agosto de 2024]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/116060/download>.
 24. Pfizer. Pfizer Receives FDA Accelerated Approval for Trumenba® (Meningococcal Group B Vaccine) for the Prevention of Invasive Meningococcal B Disease in Adolescents and Young Adults. Pfizer [Internet]. 2014 [citado em 5 de agosto de 2024] Disponível em: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer_receives_fda_accelerated_approval_for_trumenba_meningococcal_group_b_vaccine_for_the_prevention_of_invasive_meningococcal_b_disease_in_adolescents_and_young_adults.
 25. Basta NE, Christensen H. 4CMenB vaccine effectiveness: reasons for optimism. *The Lancet*. 2016 Dec;388(10061):2719–21.
 26. GlaxoSmithKline Brasil. Bexsero [Internet]. GSK. 2021 [citado em 29 de julho de 2024]. Disponível em: <https://br.gsk.com/media/7112/2021-11-22-br-pi-bexsero-1731-master.pdf>.
 27. Pfizer. Trumenba: vacina adsorvida meningocócica B (recombinante) [Internet]. Pfizer. 2020 [citado em 29 de julho de 2024]. Disponível em: https://www.pfizer.com.br/files/Trumenba_Profissional_de_Saude_14.pdf.
 28. Castilla J, García Cenoz M, Abad R, Sánchez-Cambronero L, Lorusso N, Izquierdo C, et al. Effectiveness of a Meningococcal Group B Vaccine (4CMenB) in Children. *New England Journal of medicine*. 2023 Feb 2;388(5):427–38.
 29. Deghmane A, Taha M. Product review on the IMD serogroup B vaccine Bexsero. *Hum Vaccin Immunother*. 2022;18(1):1-14.
 30. Ladhani SN, Campbell H, Parikh SR, Saliba V, Borrow R, Ramsay M. The introduction of the meningococcal B (MenB) vaccine (Bexsero®) into the national infant immunization programme – New challenges for public health. *Journal of Infection*. 2015 Dec;71(6):611–4.
 31. Sunasara K, Cundy J, Srinivasan S, Evans B, Sun W, Cook S, et al. Bivalent rLP2086 (Trumenba®): Development of a well-characterized vaccine through commercialization. *Vaccine*. 2018 May;36(22):3180–9.
 32. Fiorito TM, Baird GL, Alexander-Scott N, Bornschein S, Kelleher C, Du N, et al. Adverse Events Following Vaccination With Bivalent rLP2086 (Trumenba®): An Observational, Longitudinal Study During a College Outbreak and a Systematic Review. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018 Jan;37(1):e13–9.
 33. Shirley M, Dhillon S. Bivalent rLP2086 Vaccine (Trumenba®): A Review in Active Immunization Against Invasive Meningococcal Group B Disease in Individuals Aged 10–25 Years. *BioDrugs*. 2015 Oct 22;29(5):353–61.
 34. Boccalini S, Bechini A, Sartor G, Paolini D, Innocenti M, Bonanni P, et al. Health Technology Assessment of meningococcal B vaccine (Trumenba®) in adolescent in Italy. *J Prev Med Hyg*. 2019;60:1–94.
 35. GlaxoSmithKline. GSK’s 5-in-1 meningococcal ABCWY vaccine candidate accepted for regulatory review by US FDA [Internet]. GlaxoSmithKline. 2024 [citado em 24 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/gsk-s-5-in-1-meningococcal-abcwy-vaccine-candidate-accepted-for-regulatory-review-by-us-fda/>.
 36. Beran J, Drazan D, Enweonye I, Bhusal C, Toneatto D. Immunogenicity and Safety of Investigational MenABCWY Vaccine and of 4CMenB and MenACWY Vaccines Administered Concomitantly or Alone: a Phase 2 Randomized Study of Adolescents and Young Adults. *mSphere*. 2021 Dec 22;6(6):e0055321.
 37. Pfizer. Pfizer Announces Positive Top-Line Results from Phase 3 Trial of Pentavalent Meningococcal Vaccine Candidate (MenABCWY) in Adolescents [Internet]. Pfizer. 2022 [citado em 02

de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-results-phase-3-trial-0>.

38. Pfizer. PENBRAYA (Meningococcal A, B, C, W, and Y vaccine) for the Prevention of Meningococcal Disease, USA [Internet]. Clinical Trials. 2024 [citado em 17 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.clinicaltrialsarena.com/projects/penbraya-meningococcal-a-b-c-w-and-y-vaccine-for-the-prevention-of-meningococcal-disease-usa/?cf-view>.

39. Sulis G, Horn M, Borrow R, Basta NE. A comparison of national vaccination policies to prevent serogroup B meningococcal disease. *Vaccine*. 2022 Jun;40(26):3647–54.

40. Centers for Disease Control and Prevention. Child and Adolescent Immunization Schedule by Age (Addendum updated June 27, 2024) [Internet]. CDC. 2024 [citado em 24 de outubro de 2024]. Disponível em: https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/child-adolescent-age.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html.

41. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Scheduler - Meningococcal Disease: Recommended vaccinations [Internet]. ECDC. 2024 [citado em 24 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/isease?SelectedDiseaseId=48&SelectedCountryIdByDisease=-1>.

42. Brasil - Ministério da Saúde. Programa Nacional de Imunizações: 40 anos [Internet]. MS. 2013 [citado em 14 de setembro de 2024]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_imunizacoes_pni40.pdf.

43. Brasil - Câmara dos Deputados. PL 1286/2023 [Internet]. Portal da Câmara dos Deputados. 2023 [citado em 22 de outubro de 2024]. Disponível em: <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/fichadetramitacao?idProposicao=2352222#:~:text=PL%201286%2F2023%20Inteiro%20teor,Projeto%20de%20Lei&text=Determina%20a%20inclus%C3%A3o%20de%20vacina,no%20Programa%20Nacional%20de%20Imuniza%C3%A7%C3%B5es>.