

ESTUDO DA RESPOSTA IMUNITÁRIA À VACINAÇÃO ANTI-MENINGOCÓCICA COM POLISSACARÍDEOS DE DIVERSAS PROCEDÊNCIAS*

Eduardo de Azeredo Costa** Carlos Hiroyuki Osanai*** Augusta K. Takeda****
Mannon Chimelli***** e Cornélio de Souza Mello Jr.*****

Um estudo duplamente cego sobre a capacidade de indução de anticorpos séricos anti-meningocócicos por polissacarídeos capsulares A e C, detectados pela técnica de hemaglutinação passiva, foi realizado no período de outubro a dezembro de 1974. Analisaram-se as respostas imunogênicas de polissacarídeos isolados e combinados de três procedências, entre as quais a de um laboratório que se propunha a produzi-los em larga escala e que já os havia testado em um grupo de voluntários sem reações colaterais importantes. Duzentos e trinta e oito voluntários, funcionários e internos de uma penitenciária, foram divididos em 6 grupos aos quais foram administrados toxóide tetânico e cinco diferentes tipos de vacina. Colheitas de sangue imediatamente antes e quatro semanas após a inoculação foram realizadas e a conversão sorológica analisada.

As vacinas polissacarídeas C mostraram boa resposta imunogênica, enquanto a vacina A mostrou resposta mais pobre. As vacinas em experimentação que continham polissacarídeo A não demonstraram poder antigênico, apresentando, inclusive, resposta paradoxal, com a formação de anticorpos anti-meningocócicos C. Reações colaterais nos grupos submetidos a estas vacinas, embora de pequena intensidade, mostraram-se mais freqüentes do que nos outros grupos, sugerindo, como depois se evidenciariam, problemas de purificação.

A inoculação de vacinas monovalentes determinou uma queda de níveis de anticorpos não específicos (queda de anti-polissacarídeo A quando a vacina era polissacarídea C e vice-versa), sugerindo, juntamente com achados de outros estudos, um possível mecanismo de depressão imunitária que merece ser melhor investigado.

* Trabalho apresentado no XI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Rio de Janeiro, fevereiro de 1975.

** Professor Adjunto do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro.

*** Auxiliar de Ensino do Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro.

**** Pesquisadora Científica do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo.

***** Assessora Técnica para Assuntos de Epidemiologia e Vigilância de Doenças Transmissíveis da Sec. de Saúde do Estado do Rio de Janeiro.

***** Diretor do Hospital da Penitenciária Vieira Ferreira Neto, Niterói.
Recebidos para publicação em 22/11/1976.

INTRODUÇÃO

Face ao grave problema criado por uma epidemia de meningite meningocócica de proporções nunca antes ocorridas no Brasil e à decorrente necessidade de melhorar seu controle, desde que a maior parte dos germens isolados se mostraram resistentes às sulfas², o Instituto Vital Brasil (IVB), localizado em Niterói, decidiu produzir uma vacina antimeningocócica com as características daquela descrita por Gotschlich e cols.⁶

Em setembro de 1974, o Instituto Vital Brasil convidou a Comissão Nacional de Controle de Meningite (CNCM) e a Secretaria de Saúde do Estado do Rio de Janeiro (SSERJ) para um encontro, no qual entregou documento com as características de seu produto e pediu orientação sobre a linha de estudos considerada adequada para o seu melhor conhecimento, antes de, eventualmente, solicitar sua liberação ao órgão competente.

Embora os testes bioquímicos já tivessem sido realizados no IVB, a CNCM recomendou o encaminhamento do produto a laboratórios de referência da Organização Mundial da Saúde para exame laboratorial e uma linha de estudos sobre a resposta imunitária e reações vacinais indesejáveis, que iniciaria com a inoculação de voluntários funcionários da SSERJ e do próprio IVB e se completaria com estudo controlado, sob rigorosos critérios metodológicos, realizado por entidade outra que não o IVB. Sugerido foi também que a Escola Nacional de Saúde Pública desse assistência técnica e que a SSERJ fosse a executiva.

A CNCM enviou, então, amostras do produto para a OMS e a SSERJ promoveu a aplicação do mesmo em 25 funcionários voluntários, inclusive o Secretário da Saúde, não sendo registrada reação adversa alguma.

Projetou-se, em seguida, o presente estudo, que, posteriormente, seria aprovado pela SSERJ.

Os objetivos definidos em tal projeto foram:

- a) Testar as vacinas anti-meningocócicas produzidas pelo IVB (polissacarídeos capsulares A e C isolados e combinados), em sua capacidade de induzir a formação de anticorpos séricos, particularmente, através do teste de hemaglutinação passiva, e comparar seus resultados com os de vacinas polissaca-

rídeas mais extensamente estudadas e em uso no país (produzidas pelos laboratórios Merck, Sharp & Dohme e Mérieux); e

- b) Estudar as reações indesejáveis através de acompanhamento clínico da população inoculada, da aplicação de questionário e tomada de temperatura.

MATERIAL E MÉTODOS

— *Escolha e preparo da população:* Sendo a resposta sorológica em adultos melhor conhecida e suficientemente elevada para não requerer técnicas mais sensíveis e, tendo em vista as vantagens operacionais de uma população com baixa migração e fácil acesso, a SSERJ optou pela realização do estudo entre funcionários e internos da Penitenciária Vieira Ferreira Neto. O setor de educação sanitária da SSERJ fez palestras no local sobre as características da doença e do estudo proposto, a fim de obter uma alta taxa de cooperação, para o que contou com a decisiva colaboração do Diretor e do corpo médico da Penitenciária.

Foi feita uma lista dos internos e funcionários e, aleatoriamente, os mesmos foram alocados em seis grupos designados por letras de A a F. Dos 285 indivíduos relacionados na lista 238 acederam em participar do estudo (83,5%) (Tabela 1).

A composição etária da população de voluntários encontra-se na tabela 2.

— *Vacinas:* O Ministério da Saúde cedeu a vacina polissacarídea A, do Instituto Mérieux, e a vacina polissacarídea C, do laboratório Merck, Sharp & Dohme. Ao serem recebidas de Brasília — via aérea conservadas em gelo seco — foram estocadas a -20°C. As vacinas do Instituto Vital Brasil foram obtidas por escolha aleatória entre toda a produção e estocadas, também, a -20°C.

Todas as vacinas só foram reconstituídas e transferidas para frascos iguais, identificados por código, minutos antes da sua montagem no Ped-O-Jet, para imediata aplicação nos grupos. Esse código não era conhecido senão por colaborador especialmente instruído para tal fim. Como pode ser observado na tabela 3, o grupo A recebeu 0,5ml de toxóide tetânico, utilizado como placebo, também acondicionado de modo a ficar incógnito.

— *Colheita de amostras de sangue e teste laboratorial:* De cada indivíduo, antes da

inoculação experimental e quatro semanas após a mesma, foram colhidas, com seringas descartáveis, amostras de sangue, das quais se obteve o soro. As amostras de soro obtidas antes da inoculação experimental foram conservadas a -70°C , durante 5 semanas, e as da colheita posterior, a -20°C , por apenas uma semana, quando ambas foram recodificadas para que o laboratório não conhecesse o grupo a que pertencia o soro e se o soro fora obtido antes ou depois da inoculação.

As amostras foram então levadas em mãos, via aérea e conservadas em gelo seco, até São Paulo, onde foram entregues ao Instituto Adolfo Lutz.

O teste realizado foi a hemaglutinação passiva sensibilizada com polissacarídeos A e C, segundo técnica descrita por Edwards e cols.⁴ e modificada por Hammond e cols.¹⁰

— *Informações clínico epidemiológicas:* No momento da primeira coleta de sangue, os indivíduos foram submetidos a entrevista direcionada para história de doenças atuais ou pregressas, bem como sobre a utilização de drogas. Nenhum deles acusou história que recomendasse sua exclusão do estudo. Foi também investigada a relação familiar com caso de meningite ou o seu conhecimento.

Após a inoculação experimental, o corpo médico do Hospital da Penitenciária ficou de sobreaviso, especialmente na primeira semana, para a ocorrência de problemas entre os voluntários. Por não ter havido nenhum registro considerado anormal, foi aplicado um questionário investigando sintomas de menor intensidade, como os relacionados no rodapé da tabela 4.

No momento da segunda coleta de sangue (4 semanas após a inoculação experimental), todos os grupos, com exceção do grupo E que tinha recebido a vacina A + C e que, portanto, recebeu o toxóide tetânico, foram inoculados com a vacina A + C para que todos os indivíduos participantes do estudo tivessem cobertura vacinal contra ambos os meningococos prevalentes no país. A temperatura axilar foi, então, tomada de uma amostra de 50% do total de pessoas inoculadas com a vacina polissacarídea A + C ou com o toxóide tetânico.

RESULTADOS

— *Reações adversas:* Nenhum dos indivíduos dos grupos inoculados experimentalmente apresentou reações dignas de registro.

A tabela 4, no entanto, mostra que tanto a frequência de queixas de reações locais como de reações gerais, foram significativamente mais elevadas nos grupos que receberam as vacinas que continham a polissacarídeo produzida pelo Instituto Vital Brasil, isto é, a vacina monovalente A e a bivalente A + C, correspondentes aos grupos de estudo C e E.

De outro lado, a tomada de temperatura axilar realizada após a segunda inoculação não demonstrou diferença entre os inoculados com toxóide tetânico e os com a vacina bivalente A + C do Instituto Vital Brasil, quer em relação a média ($36,35^{\circ}\text{C}$ e $36,20^{\circ}\text{C}$ respectivamente), quer em relação à proporção de indivíduos com 37°C ou mais ($3/22$ e $8/102$ respectivamente).

— *Resposta imunitária:* As figuras 1 e 2 descrevem os títulos de anticorpos anti-polissacarídeos A e C encontrados antes e depois da inoculação experimental.

As figuras 3 e 4 apresentam a conversão sorológica dos grupos inoculados da primeira amostra de sangue para a segunda, segundo o aumento de duas, quatro e oito vezes o título inicial de anticorpos anti-polissacarídeo A (figura 3) e C (figura 4).

Nota-se que o grupo A (inoculado com toxóide tetânico) apresentou pequena conversão sorológica, mais notadamente anti-polissacarídeo A. O grupo B (inoculado com a vacina anti-meningocócica C da Merck, Sharp & Dohme) não apresentou conversão anti-polissacarídeo A, enquanto que a conversão anti-polissacarídeo C, em qualquer dos critérios adotados, ficou próxima a 70%. O grupo C (inoculado com a vacina anti-meningocócica A do Instituto Vital Brasil), paradoxalmente, sofreu pequena conversão anti-polissacarídeo A e elevada antipolissacarídeo C, mesmo quando considerado o critério de aumentar oito vezes o título inicial. O grupo D (inoculado com a vacina antimeningocócica A do Mérieux) teve pequena conversão sorológica anti-polissacarídeo C, comparável à do grupo inoculado com toxóide tetânico, enquanto que a anti-polissacarídeo A foi elevada, embora não tanto quanto as respostas de anticorpos das vacinas anti-meningocócicas C com os respectivos antígenos. Os grupos E e F (inoculados com as vacinas anti-meningocócicas A + C e C, respectivamente, produzidas pelo Vital Brasil) sofreram pobre conversão anti-polissacarídeo A e excelente anti-polissacarídeo

C, inclusive sob o critério de aumentar oito vezes o título inicial.

Não mais em termos de pares de soro que mostraram conversão sorológica positiva, isto é, aumentaram seus títulos, mas agora em termos de título geométrico médio dos grupos antes e após a inoculação experimental, as figuras 5 e 6 mostram resultados semelhantes aos anteriores, ficando claro que as vacinas que continham polissacarídeos A (grupos C, D e E) deram resposta sorológica específica pobre (especialmente se comparadas com a resposta específica dos grupos que receberam as vacinas que continham o polissacarídeo C). Em verdade, com exceção do grupo inoculado com a vacina A do laboratório Mérieux, não houve alteração de título significativa nem diferença em relação ao grupo controle (inoculado com toxóide tetânico) estatisticamente significativos (Tabelas 5 e 6).

Duas outras observações podem ser feitas. A primeira delas é que o grupo C, inoculado com a vacina polissacarídea A do Vital Brasil, produziu um aumento significativo de título não específico, isto é, anti-polissacarídeo C. A segunda é que, com exceção desse mesmo grupo, sempre que foi inoculada uma vacina monovalente houve uma queda do título não específico, em especial em relação a anticorpos anti-polissacarídeos A no grupo que recebeu a vacina C do Merck, Sharp & Dohme, cuja queda foi estatisticamente significativa (ver figuras 3 e 4 e tabelas 5 e 6).

A figura 7 dá uma informação sumária do que foi descrito nas figuras 5 e 6 e tabelas 4 e 5.

DISCUSSÃO

Com o desenvolvimento da técnica de preparação de polissacarídeos meningocócicos de alto peso molecular por Gotschlich e cols.⁶ e sua comprovada capacidade imunogênica em voluntários humanos⁷, tem se intensificado a investigação sobre a infecção meningocócica, bem como a produção comercial de vacinas polissacarídeas A e C por vários laboratórios.

Esse último fato implica em estabelecer padrões para liberação do produto que dificilmente poderão ser considerados adequados se se ativerem apenas à característica bioquímica da primeira vacina produzida, pois isso poderia apresentar um freio no

aperfeiçoamento da mesma. Assim a determinação da capacidade imunogênica é, possivelmente, o melhor dos testes, desde que sua inocuidade esteja estabelecida.

Isso, no entanto, apresenta alguma dificuldade já que não se conhece que tipo de anticorpo está relacionado com a proteção do indivíduo.

Os testes mais utilizados têm sido a hemaglutinação passiva e o radioimunoensaio, sendo esse último reconhecidamente mais sensível, apresentando porém, menor relação com a capacidade protetora, já que demonstra produção de anticorpos em crianças menores de dois anos sem a comprovação, em campo, de proteção contra a doença^{3,5}. A determinação do poder bactericida do soro tem sido também utilizado, mas sua realização é mais problemática.

Assim, a hemaglutinação passiva, especialmente em adultos, nos pareceu o teste de eleição, quer pela sua especificidade e facilidade de realização, quer pela relação com a proteção em campo, segundo observado por um dos autores em avaliação de campo³, para comparar as vacinas polissacarídeas monovalentes do tipo A e C e bivalente AC, produzidas pelo Instituto Vital Brasil, com aquelas já utilizadas em massa em nosso país: a vacina C produzida pelo Merck, Sharp & Dohme e a vacina A produzida pelo Instituto Mérieux.

Como pode ser observado, as vacinas contendo polissacarídeo C foram altamente imunogênicas, não mostrando diferenças significativas segundo sua procedência e reproduzindo resultados encontrados por outros autores^{7,9}.

Já as vacinas de polissacarídeos A empregadas no estudo apresentaram resultados inferiores aos obtidos com o uso de polissacarídeo C. Embora Gotschlich tenha encontrado resultado semelhante em adultos⁷, em estudos realizados no Amapá, a vacina A em experimentação pelo CDC (Center for Diseases Control), deu resultado imunogênicos melhores do que a C. Assim, desde que as condições de transporte e conservação (antes de chegar às nossas mãos) de todos os produtos utilizados no estudo tenham sido iguais, a vacina A produzida pelo Instituto Mérieux tem menor capacidade imunogênica do que as vacinas C, enquanto que a vacina A produzida pelo Instituto Vital Brasil não produziu qualquer imunogênese específica. Mais do que isso, ela produziu resposta

TABELA 1 — Número de indivíduos sorteados para compor cada grupo e perdas por falta de colaboração ou por quebra das amostras de sangue, Niterói, 1974.

Grupo	Total Selecionado	Colaboraram	Perdas de Amostras	Total de Pares completos	Perda Total (%)
A	48	43	1	42	12,5
B	47	40	1	39	17,0
C	48	35	0	35	27,1
D	47	38	0	38	19,1
E	48	40	0	40	16,7
F	47	42	2	40	14,9
Total	285	238	4	234	17,9

TABELA 2 — Composição etária dos voluntários que colaboraram em ambas coletas de amostras de sangue, Niterói, 1974.

Idade (Anos)	Grupos						Total
	A	B	C	D	E	F	
20 - 24	9	7	7	5	7	3	38
25 - 29	7	9	10	9	6	10	51
30 - 34	12	5	5	7	9	8	46
35 - 39	7	6	4	5	7	5	34
40 - 44	5	7	5	5	6	6	34
45 e mais	3	5	3	7	5	10	33
Ignorado	—	1	1	—	—	—	2
Total	43	40	35	38	40	42	238

TABELA 3 — Antígeno sorteado para a inoculação experimental de cada grupo de voluntários, Niterói, 1974.

Grupo	Antígeno	Procedência
A	Toxóide Tetânico	Instituto Vital Brasil
B	Polissacarídeo "C"	Laboratório Merk Sharp Dohme
C	Polissacarídeo "A"	Instituto Vital Brasil
D	Polissacarídeo "A"	Instituto Mérieux
E	Polissacarídeos "A" e "C"	Instituto Vital Brasil
F	Polissacarídeo "C"	Instituto Vital Brasil

- 1 - Os grupos inoculados com vacinas anti-meningocócicas receberam 50 ug do polissacarídeo especificado, sendo que o grupo E recebeu 50 ug de cada polissacarídeo com o mesmo volume de inóculo, conforme especificação do produtor.
- 2 - Todos os grupos foram inoculados com injetor a pressão (Ped-O-Jet) ajustado para uma dose individual de 0,5 ml.

TABELA 4 — Relação das queixas apresentadas pelos voluntários após vacinação anti-meningocócica com polissacarídeos de várias procedências e comparação com as queixas do grupo controle (inoculados com toxóide tetânico). Niterói, 1974.

Queixas de:	Grupo	A	B	C	D	E	F	Total
Reações Locais ^(a)	Nº Pessoas	7	7	11	4	14	7	50
	Taxa %	16,28	17,50	31,43	10,53	35,00	16,67	21,01
Reações Gerais ^(b)	Nº pessoas	3	4	8	4	10	6	35
	Taxa %	6,98	10,00	22,86	10,53	25,00	14,24	14,71
Reações Locais ou Gerais	Nº Pessoas	10	11	19	8	22	11	81
	Taxa %	23,25	27,50	54,29 ^(s)	21,05	55,00 ^(s)	26,19	34,03
Total de Vacinados		43	40	35	38	40	42	238

(s) Diferença significativa ($p < 0,05$) em relação ao grupo A (controle).

(a) Eritema, dor, prurido, edema e calor no local da inoculação.

(b) Febre, mal estar, cefaleia, inapetência, tontura, sonolência, secura na boca e diarreia.

TABELA 5 — Valores da estatística "t" e probabilidade "p" associada à alteração do título médio dos anticorpos para o polissacarídeo A e C de cada grupo, após a inoculação experimental. Niterói, 1974.

Anticorpo		A	B	C	D	E	F
A	t	1,344	-2,919	1,506	6,710	1,539	-0,334
	p		<0,01		<0,001		
C	t	-0,172	6,326	5,856	-1,113	10,007	10,215
	p		<0,001	<0,001		<0,001	<0,001

TABELA 6 — Valores da estatística "t" para as diferenças entre as alterações de título médio de anticorpos anti-polissacarídeos A e C dos grupos depois da inoculação experimental. Niterói, 1974.

	GRUPO						ANTICORPO ← C
	A	B	C	D	E	F	
A							
B							
C							
D							
E							
F							
ANTICORPO ← A							
	A	B	C	D	E	F	
	GRUPO						

(a) - $0,01 < p < 0,05$

(b) - $0,001 < p < 0,01$

(c) - $p < 0,001$

ANTICORPO ANTIMENINGOCO (SEROGRUPO A) ANTES E 4 SEMANAS APÓS A VACINAÇÃO - NITERÓI, 1974

TÍTULO INVERSO DE ANTICORPO

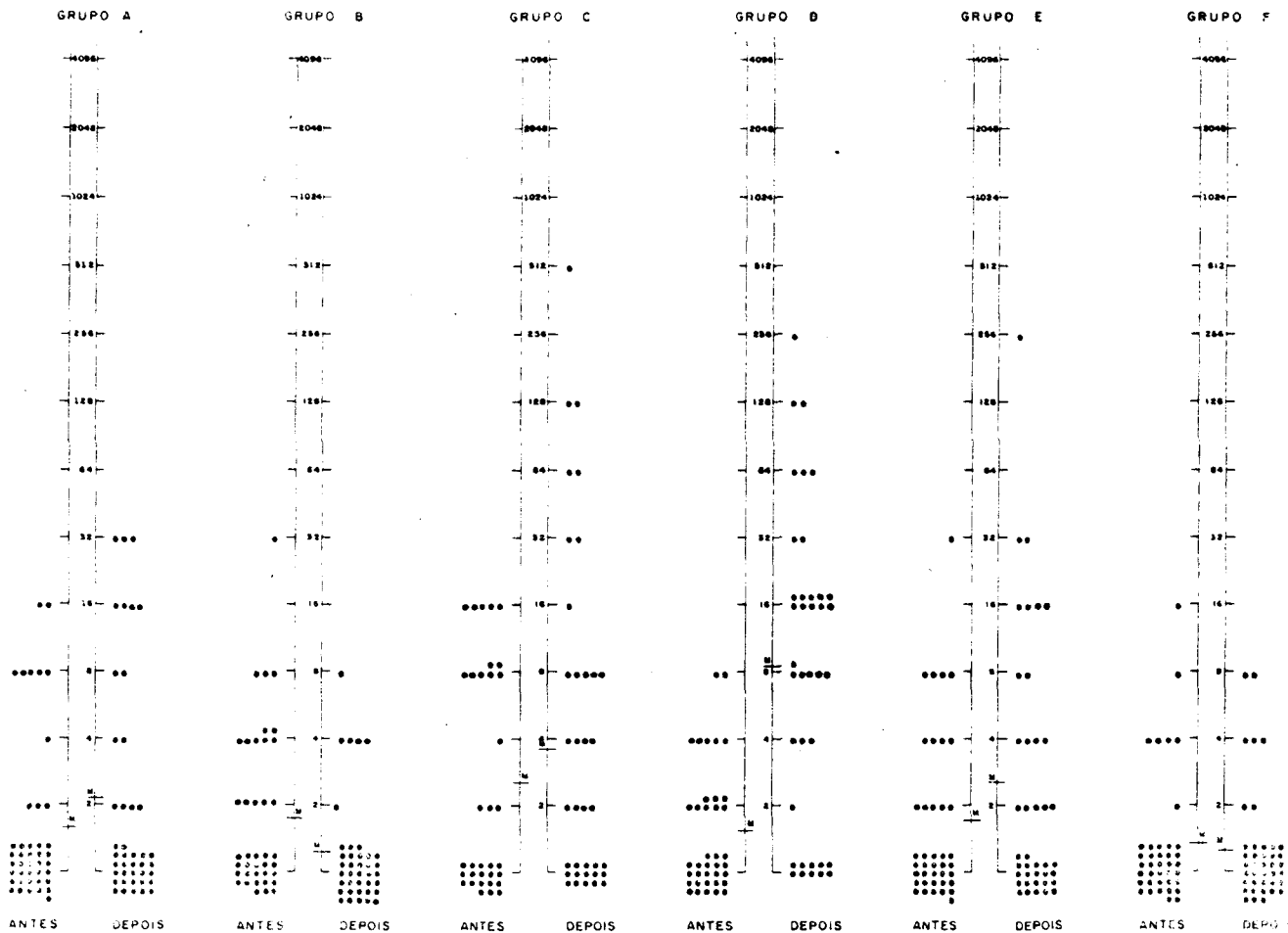


FIGURA 2 ANTICORPO ANTHMENINCOCO (SEROGRUPO C) ANTES E 4 SEMANAS APÓS A VACINAÇÃO - NITERÓI, 1974

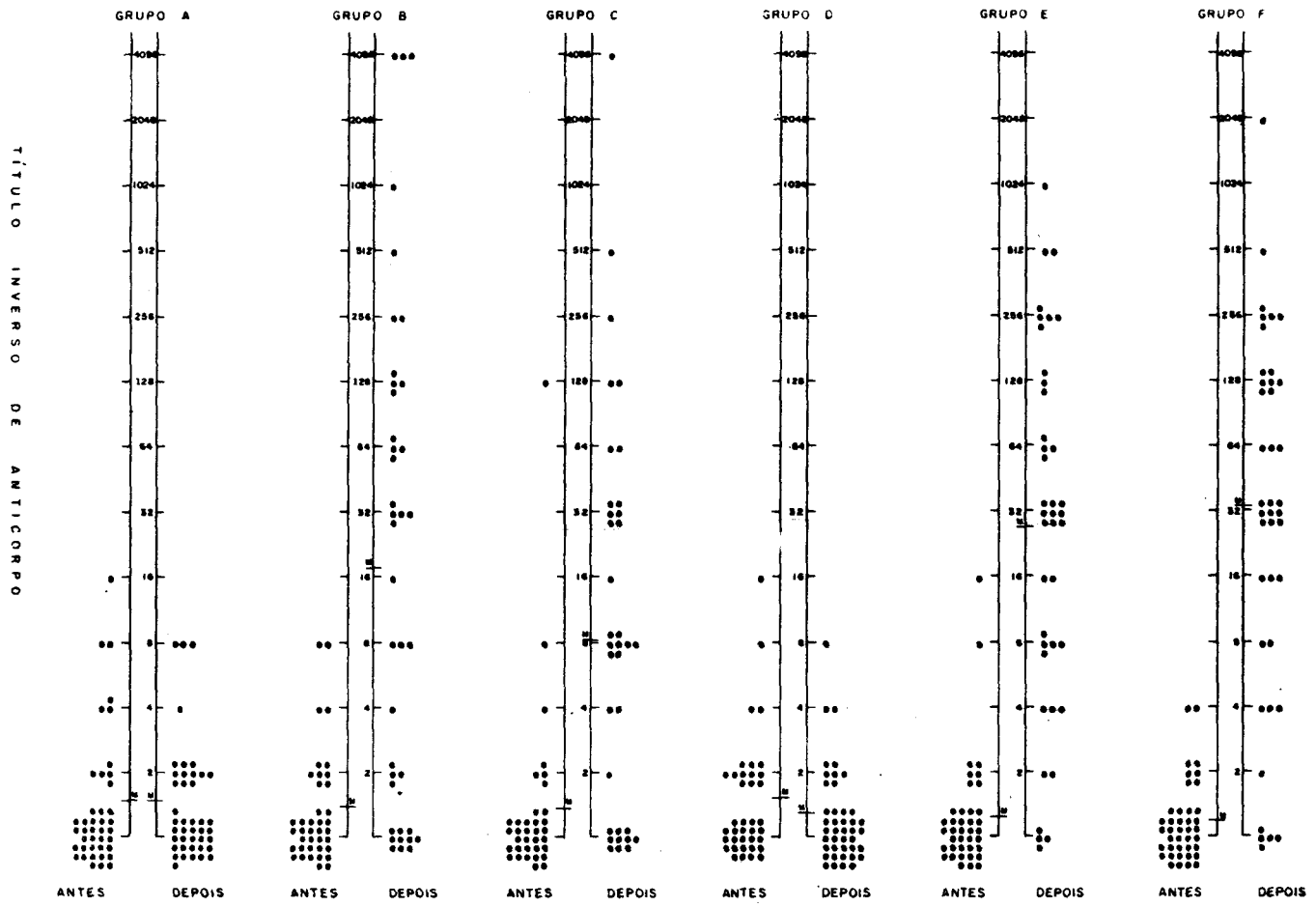


FIGURA 3 - CONVERSÃO SOROLÓGICA (%) APÓS A INOCULAÇÃO EXPERIMENTAL DOS GRUPOS SEGUNDO O AUMENTO CORRESPONDENTE A 2, 4, OU 8 VEZES O TÍTULO INICIAL DE ANTICORPOS ANTI-POLISSACARÍDEO "A" NITERÓI, 1974.

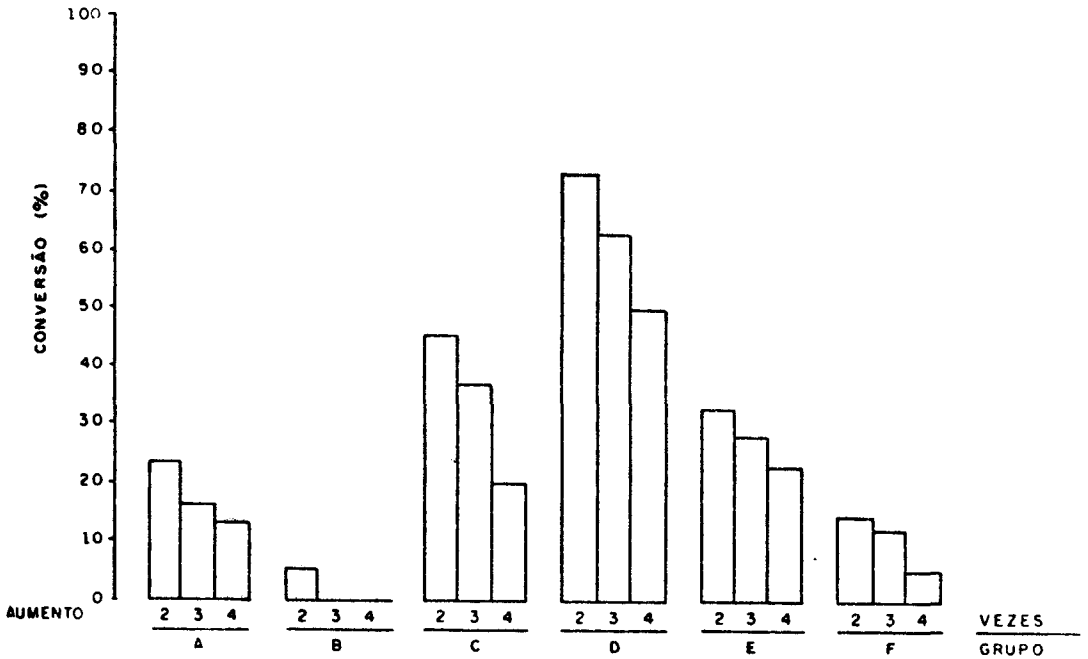


FIGURA 4 - CONVERSÃO SOROLÓGICA (%) APÓS INOCULAÇÃO EXPERIMENTAL DOS GRUPOS SEGUNDO O AUMENTO CORRESPONDENTE A 2, 4, OU 8 VEZES O TÍTULO INICIAL DE ANTICORPOS ANTI-POLISSACARÍDEO "C" NITERÓI, 1974.

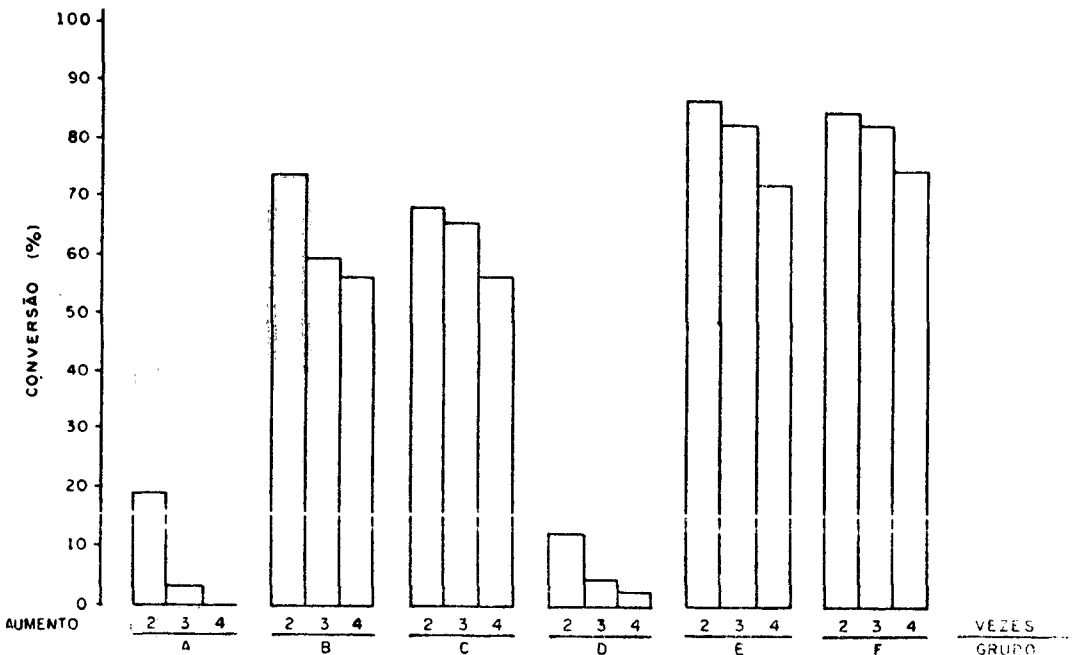


FIGURA 5 - TÍTULO GEOMÉTRICO MÉDIO DE ANTICORPOS ANTIPOLISSACARÍDEO "A" ANTES E APÓS A INOCULAÇÃO EXPERIMENTAL. NITERÓI, 1974.

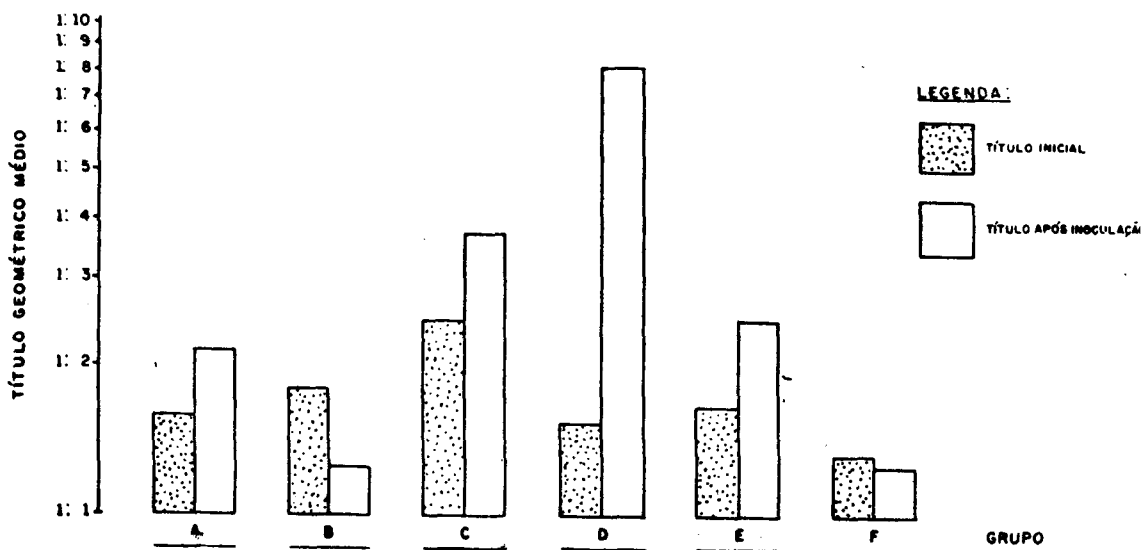


FIGURA 6 - TÍTULO GEOMÉTRICO MÉDIO DE ANTICORPOS ANTIPOLISSACARÍDEO "C" ANTES E APÓS A INOCULAÇÃO EXPERIMENTAL. NITERÓI, 1974.

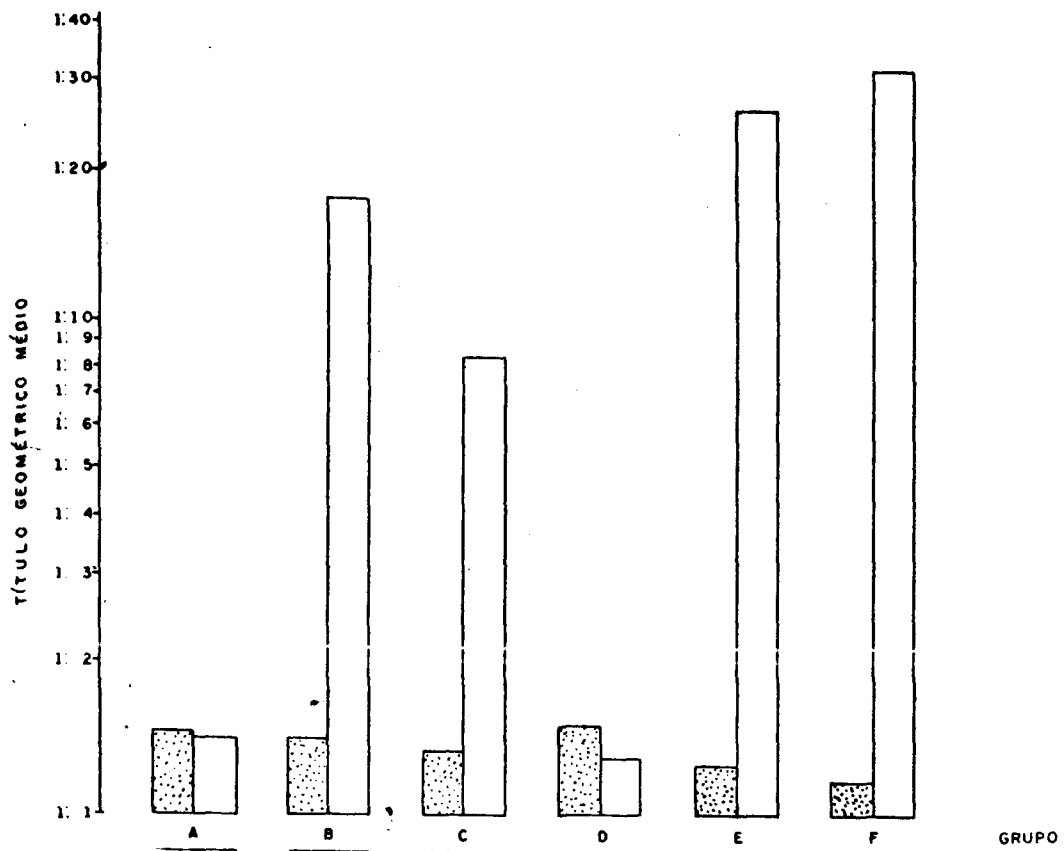
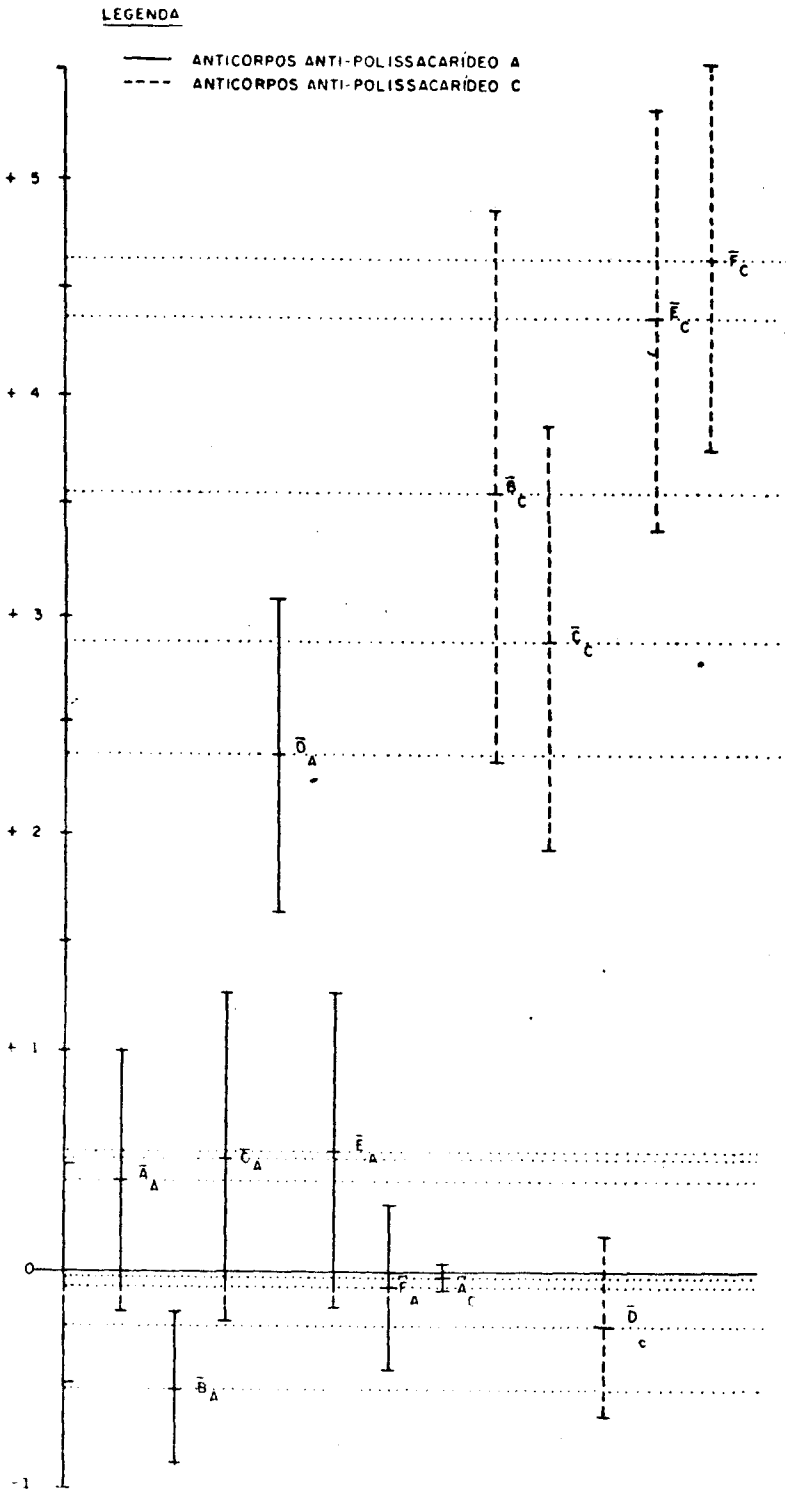


FIGURA 7 — MÉDIA ARITMÉTICA DOS LOGARÍTIMOS DE BASE 2 DAS ALTERAÇÕES DE TÍTULO DOS DIVERSOS GRUPOS APÓS A INOCULAÇÃO EXPERIMENTAL E RESPECTIVOS INTERVALOS DE CONFIANÇA DE 95%. NITERÓI, 1974.



imunitária contra o polissacarídeo C, fugindo, pois, à especificação do laboratório produtor. Se a isso acrescentarmos que as vacinas polissacarídeo A produziram reações adversas, ainda que de pequena monta, em quantidade significativamente maior do que os demais produtos em experimentação, concluímos pela necessidade de apurar as condições e técnicas de produção da mesma, para identificar a possível origem desses achados.

Outro fato de interesse foi a queda observada dos níveis de anticorpos não específicos (anticorpo A quando a vacina era C e vice-versa), após a inoculação de vacinas monovalentes à exceção feita às polissacarídeo A do IVB já discutida.

Estudando o efeito da imunização com polissacarídeos do grupo C em portadores, Gotschlich e cols.⁸ demonstraram que a imunização sistêmica propiciava defesas locais aumentadas, no nasofaringe, contra meningococos deste grupo, tal fato sendo evidenciado por uma frequência de portadores significativamente mais baixa em vacinados do que em não vacinados. Paralelamente, houve uma tendência de aumento de prevalência de outros grupos de meningococos. Sugeriam, ainda, um mecanismo de reconhecimento específico envolvido nessa imunidade local.

Artenstein e cols.¹, em estudo de prevenção de doenças meningocócicas por polissacarídeos C em recrutas do Exército, encontraram um número maior (não significativo) na incidência de doença causada por meningococo B no grupo de vacinados.

Em análise realizada pelo coordenador do presente trabalho, cinco meses após a vacinação com polissacarídeo C em Ipatinga, Minas Gerais³, verificou-se uma incidência de meningite tipo A mais elevada nos vacinados do que nos não vacinados, particularmente em adultos, embora a diferença não fosse estatisticamente significativa.

Na verdade é possível achar outros exemplos na literatura sugerindo uma maior incidência, inclusive de meningites não meningocócicas, no grupo inoculado com polissacarídeo, em particular do tipo C, mais extensamente estudado, do que em grupos controle. Exemplo mais importante foi o achado de Taunay e cols.¹², em São Paulo, que encontraram incidência significativamente maior de meningites por *Haemophilus influenza*

entre crianças vacinadas com polissacarídeo C do que entre os inoculados com toxóide tetânico.

O fato de que na maioria das vezes essa incidência mais elevada não tenha sido observada, ou o foi em quantidade estatisticamente não significativa, deve ser considerado como possível função do interesse e procura de outras afecções em estudos cujo objetivo é a doença meningocócica, levando-se também em consideração a incidência dessas mesmas infecções que pode ser bastante reduzida em relação à daquela em estudo.

A diminuição do nível de anticorpos não específicos, observada no presente estudo, vem corroborar as observações formuladas acima, sugerindo a possibilidade de algum nível de bloqueio imunitário produzido pelos polissacarídeos contra outras infecções, a par de imunidade específica. Essa é uma hipótese que os autores estão empenhados em investigar.

ADENDO:

Quando o presente trabalho já estava redigido, os autores tiveram a oportunidade de conhecer os resultados dos testes realizados com as vacinas do Instituto Vital Brasil a pedido da OPAS-OMS, os quais vieram confirmar a baixa purificação das mesmas. O achado mais surpreendente, no entanto, foi a praticamente inexistência de ácido siálico nas vacinas que conteriam polissacarídeo C. Esse achado é mais surpreendente ainda, se considerarmos que os testes foram realizados utilizando outras fontes de polissacarídeos como antígenos, e que a impressão dos pesquisadores do Instituto Adolfo Lutz, na época, era de que os títulos encontrados com as vacinas do IVB, utilizadas como antígenos para diagnóstico de casos de doença meningocócica, eram normalmente superiores.

Desde que a partida da vacina testada foi a mesma (uma única partida foi produzida), é de se esperar que a variabilidade entre lotes e frascos tenha sido pequena. Se, de outro lado, as condições de conservação da vacina até sua chegada ao laboratório credenciado pela OPAS-OMS tenham sido adequadas, o critério da dosagem de ácido siálico como indicativo da qualidade da vacina C (desde que o objetivo é ter poder imunogênico) poderia ser questionado.

SUMMARY

A trial to evaluate the immune response to anti-meningococcal polysaccharides vaccines produced by the Instituto Vital Brazil was carried out in 1974.

Two hundred and thirty-eight volunteers — employees and prisoners — of a penitentiary were allocated randomly to six groups, three of which received different types of the experimental vaccines (type A, C and A+C combined). A fourth group was inoculated with a placebo (tetanus toxoid). The last two groups were inoculated with type A or C vaccine already in use in the country to control the epidemic in the city of São Paulo.

Blood samples were taken from each volunteer before and four weeks after the injection. A passive haemagglutination test was performed. The staff of the Instituto Adolfo Cruz responsible for the tests was not informed about the group origin of a sample or if it had been collected before or after the injection.

The experimental vaccines containing polysaccharide type A (monovalent and combined with type C) did not show specific antigenic activity. In fact, a paradoxical formation of anti-C antibodies after the inoculation of monovalent type A vaccine was observed. On the other hand the two groups inoculated proportion of collateral effects, although very mild, reflecting technical problems of productions.

The type C vaccine under trial, however, gave excellent results.

Besides the main objective of the trial, the investigation gave rise to interesting observations about polysaccharide vaccines in general.

Firstly the C type vaccines gave higher conversion rates and differential titres than the A type ones.

Secondly there was a fall in the level of non-specific antibodies tested (against A if the vaccine injected was type C) strengthening the by other studies, which deserves further studying.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARTENSTEIN, M.S., GOLD, R., ZIMMERLY, J.G., WYLE, F.A., SCHNEIDER, H. & HARKINS, C. Prevention of meningococcus disease by group C polysaccharide vaccine. *New Engl. J. Med.*, 282(8): 417-420, 1970.
- BASTOS, C.O., TAUNAY, A.F., TIRIBA, A.C. & GALVÃO, P.A.A. Meningite Meningocócica em São Paulo, Brasil. *Bol. Ofic. Sanit. Panam.*, 79(1): 54-62, 1975.
- COSTA, E.A., FERREIRA, J.T., TAKEIDA, A.K. & FERREIRA, D.J. Avaliação de eficácia de vacinação anti-meningocócica com polissacarídeo "C" em Ipatinga, Minas Gerais. XI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Rio de Janeiro, 1975.
- GOLDSCHNEIDER, I., LEPOW, M.L. & GOTSCHLICH, E.C. Immunogenicity of the group A and group C meningococcal polysaccharides in children. *J. Infect. Dis.*, 125(5): 509-519, 1972.
- GOTSCHLICH, E.C., LIU, T.Y. & ARTENSTEIN, M.S. Human immunity to the meningococcus III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B and group C meningococcal polysaccharides. *J. Exper. Med.*, 129(6): 1349-1366, 1969.
- GOTSCHLICH, E.C., GOLDSCHNEIDER, I., & ARTENSTEIN, M.S. Human immunity to the meningococcus, IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J. Exper. Med.*, 129(6): 1367-1384, 1969.
- GOTSCHLICH, E.C., GOLDSCHNEIDER, I. & ARTENSTEIN, M.S. Human immunity to the meningococcus. IV. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *J. Exp. Med.*, 129(6): 1385-1395, 1969.
- GOTSCHLICH, E.C., REY, M., TRIAU, R. & SPARKS, K.J. Quantitative determination of the human immune response

- to immunization with meningococcal vaccines. *J. Clin. Invest.* 51:99-96, 1972.
- 10 HAMMON, B.W., RINGSBURY, D.T., & WEISS, E. Modification of meningococcal polysaccharide antigens for use in passive hemagglutination tests. *J. Immunol.*, 101(4):808-809, 1968.
11. McCORMICK, P. Comunicação pessoal, 1975.
12. TAUNAY, A.E., FELDMAN, R.A., GALVÃO, A.A., CASTRO, I., MORAES, F.S. & TAKEDA, A.K. Vacinação meningocócica do grupo C realizada em São Paulo, SP, em dezembro de 1972. XI Congresso da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Rio de Janeiro, 1975.