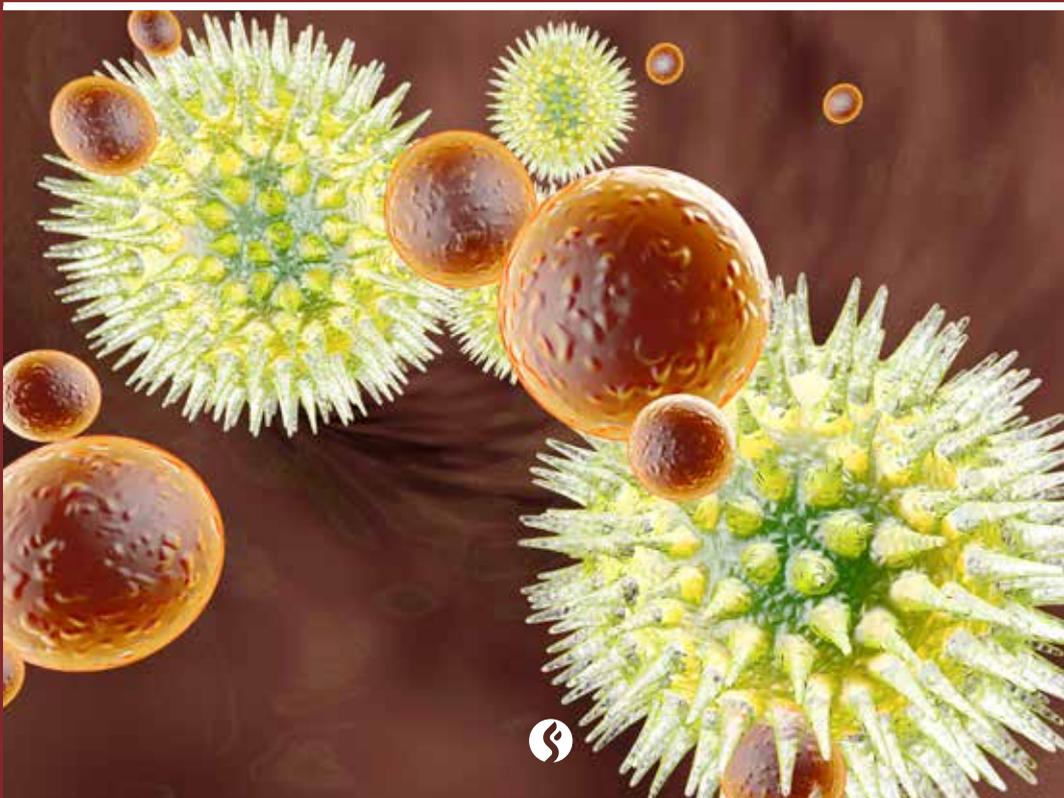


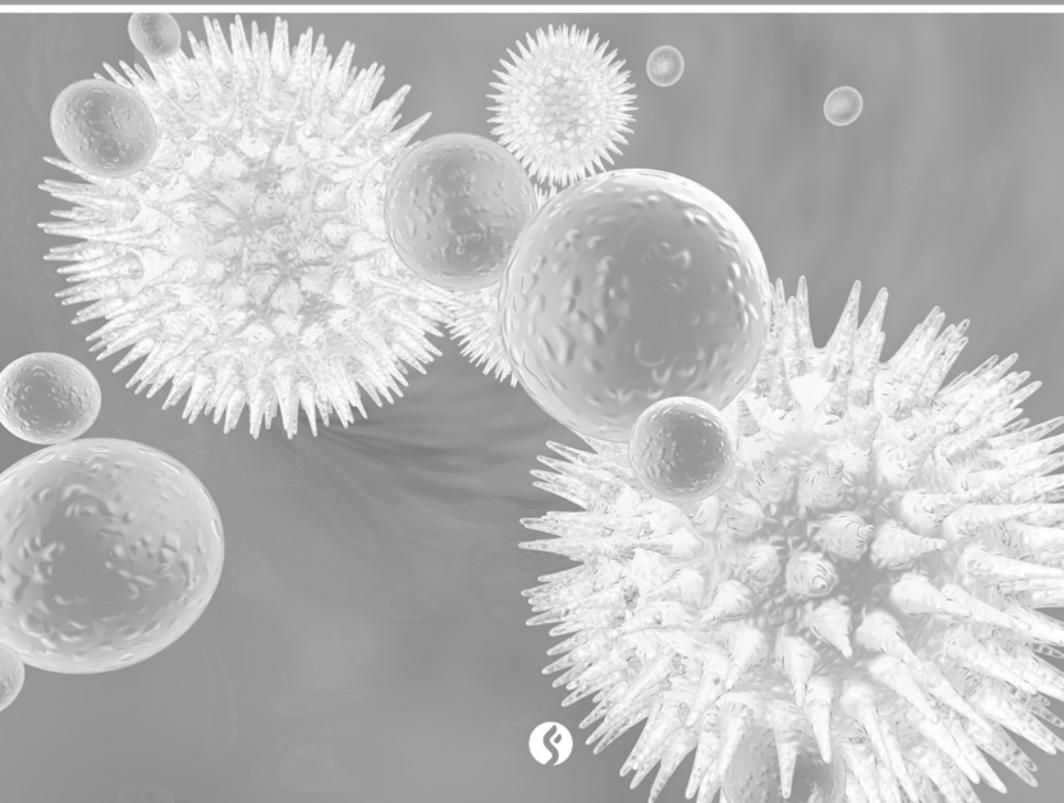
Renato de Ávila Kfour
Guido Carlos Levi
Isabella Ballalai

CONTROVÉRSIAS em imunizações 2012



Renato de Ávila Kfourir
Guido Carlos Levi
Isabella Ballalai

CONTROVÉRSIAS em imunizações 2012



Controvérsias em Imunizações – 2012

Copyright© 2013 Renato de Ávila Kfourri, Guido Carlos Levi,
Isabella Ballalai (Editores)

Proibida a reprodução total ou parcial desta obra, por qualquer meio
ou sistema, sem prévio consentimento do editor.
Todos os direitos desta edição estão reservados a
Segmento Farma Editores Ltda.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

KFOURI, Renato de Ávila
K44c Controvérsias em imunizações : 2012 / Renato de Ávila
Kfourri, Guido Carlos Levi, Isabella Ballalai. – São Paulo:
Segmento Farma, 2013.

156 pp.

Inclui bibliografia
ISBN 978-85-7900-065-2

1. Imunização. 2. Vacinação – Brasil. 3. Política de saúde –
Brasil. I. Levi, Guido Carlos. II. Ballalai, Isabella. III. Título.

CDD 614.47

Índices para catálogo sistemático

1. Imunização	614.47
2. Vacinação : Brasil	614.470981
3. Política de saúde : Brasil	362.10981



Impresso no Brasil
2013



Rua Anseriz, 27, Campo Belo – 04618-050 – São Paulo, SP Fone: 11 3093-3300

www.segmentofarma.com.br • segmentofarma@segmentofarma.com.br

Diretor-geral: Idelcio D. Patrício **Diretor executivo:** Jorge Rangel **Gerente financeira:** Andréa Rangel **Gerente comercial:** Rodrigo Mourão **Comunicações médicas:** Cristiana Bravo **Gerentes de negócios:** Marcela Crespi e Philipp Santos
Coordenadora comercial: Andrea Figueiro **Gerente editorial:** Cristiane Mezzari **Coordenadora editorial:** Angela Viel
Designer: Andrea T. H. Furushima **Revisoras:** Angela Viel e Renata Del Nero **Produtor gráfico:** Fabio Rangel
Cód. da publicação: 14637.02.2013

Renato de Ávila Kfour
Guido Carlos Levi
Isabella Ballalai

CONTROVÉRSIAS em imunizações **2012**

PROMOTORA



Introdução

Controvérsias sobre temas relacionados à saúde sempre existirão, pois opiniões distintas sobre o mesmo assunto, aliadas à pesquisa, constituem parte fundamental do progresso da ciência e do conhecimento. Em relação às imunizações não é diferente.

Novas tecnologias, diferentes produtos, melhores abordagens e distintas estratégias de prevenção sempre serão alvo de discussões, muitas vezes apaixonadas e emocionantes, justamente por ainda não dispormos de uma única resposta.

Neste ano, a Cidade Maravilhosa recebeu o já tradicional Evento de Controvérsias em Imunizações da SBIIm, e este livreto faz um relato dinâmico do que há de mais atual na área da prevenção de doenças por vacinas, discutido por grandes especialistas brasileiros.

Boa leitura!

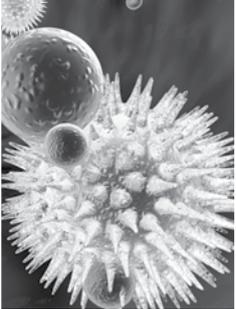
Renato de Ávila Kfour

Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm)

Sumário

- 1 Limites éticos para uma publicação científica
Maria de Lourdes de Sousa Maia,
Robson Leite de Souza Cruz
- 11 Métodos tópicos para reduzir o desconforto das
injeções vacinais: são eficientes? São seguros?
Mirian M. Moura e Mayra Moura
- 21 Vacinas e antitérmicos: há interferência?
Flávia Bravo
- 35 Alergia a ovo e vacinas: mitos e realidade
Gabriel Oselka
- 39 Esquemas de utilização de vacinas pneumocócicas
conjugadas: existe equivalência?
Eitan N. Berezin
- 45 Varicela: qual é a melhor idade para a segunda
dose? Considerar dose aos 9 meses?
Juarez Cunha
- 57 DTPa ou dTpa em crianças de 4 a 6 anos?
Silvia Bardella Marano

- 71 Indicação de dose suplementar da vacina pneumocócica conjugada: qual é o benefício?
Tania Petraglia
- 79 Vacina meningocócica conjugada quadrivalente (ACWY): uso só para adolescentes?
Renato de Ávila Kfourí
- 89 Vacina IPV de rotina em adolescentes no Brasil: como proceder?
Luiza Helena Falleiros Arlant
- 107 Reforço da vacina hepatite B na adolescência: seria necessário?
Mônica Levi
- 115 Coqueluche: qual é a melhor estratégia para a proteção de lactentes?
Isabella Ballalai
- 127 Vacinação contra HPV após os 25 ou 26 anos de idade: haveria benefício?
Guido Carlos Levi
- 133 Uso de vacina antipneumocócica em idoso e adulto
Rosana Richtmann
- 141 Vacina febre amarela para idosos: como proceder?
José Geraldo Leite Ribeiro



Limites éticos para uma publicação científica

Maria de Lourdes de Sousa Maia
Robson Leite de Souza Cruz

Introdução

Histórica e formalmente, o conceito de ética teve origem na Antiguidade grega, com base nos ideais de virtudes éticas. Sócrates, Platão e Aristóteles estabelecem como fonte da ética a noção de que a felicidade seria a recompensa dos virtuosos.

Se imaginais que, matando homens, evitareis que alguém vos repreenda a má vida, estais enganados; essa não é uma forma de libertação, nem é inteiramente eficaz, nem honrosa; esta outra, sim, é mais honrosa e mais fácil: em vez de tampar a boca dos outros, preparar-se para ser o melhor possível.

(Palavras atribuídas a Sócrates por Platão, ao final de seu julgamento.)

A ética deve nortear a vida do ser humano e ser o fio condutor de sua humanidade. É sua cláusula pétrea. Jesus Cristo, quando disse “ama a teu próximo como a ti mesmo”, com certeza esperava que a humanidade se conduzisse com respeito ao próximo, honestidade e justiça; visão esta compartilhada por Leonardo Boff, quando cita que “amar o próximo como a si mesmo” é o princípio do amor universal e incondicional.

Ao se buscar uma definição literal, pode-se citar:

É o estudo dos juízos de apreciação referentes à conduta humana suscetível de qualificação do ponto de vista do bem e do mal, seja relativamente à determinada sociedade, seja de modo absoluto.

Dicionário Aurélio

As doutrinas éticas fundamentais nascem e se desenvolvem em diferentes épocas e sociedades como respostas aos problemas básicos apresentados pelas relações entre os homens e em particular por seu comportamento moral efetivo. É disseminada em todas as atividades nas quais exista o confronto entre o bem e o mal, ou melhor, ações positivas ou negativas (Torresi *et al.*, 2008).

A ética deve reger todos os campos de atividades humanas, tendo, portanto, diversas variações, como ética na ciência, na política, na economia, nos negócios, na química, na medicina e nas publicações científicas.

Segundo Torresi *et al.* (2008), atualmente, um dos termos mais comentados é a bioética, que é uma ética aplicada nas áreas das ciências da vida e da saúde. Ética se diferencia da moral em

muitos aspectos, pois é regra permanente universal, a moral é conduta temporária.

Ética e publicação científica

Para que uma produção científica seja aceita pela comunidade e publicada em periódicos é essencial que preceitos e valores éticos prevaleçam desde a produção dos dados até sua publicação.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), em seu Código de Boas Práticas Científicas, aborda e relaciona as diretrizes para as atividades científicas, oportunas para este momento:

Estas diretrizes repousam sobre o princípio geral de que todo cientista é eticamente responsável pelo avanço da ciência. Na concepção, proposição e realização de pesquisas, na comunicação de seus resultados e nas relações de cooperação e tutoria com outros pesquisadores, o cientista deve conduzir-se com honestidade intelectual, objetividade e imparcialidade, veracidade, justiça e responsabilidade. A presunção de que esses valores prevalecem na atividade de pesquisa é inseparável da presunção da fidedignidade dos resultados dessa atividade, sendo, por isso, condição de possibilidade da construção, apropriação e usufruto coletivos da ciência.

O assunto relacionado à integridade ética na pesquisa deve ser objeto de autorregulação e autocontrole da comunidade científica. Percebe-se que há consenso nessa questão e que só será possível a contribuição do pesquisador, com divulgação no meio científico de informações e conclusões de pesquisas, se este seguir

padrões éticos de conduta. Aqui vale dizer que toda pesquisa que é realizada e não disponibilizada para a comunidade científica ou sociedade, incluindo aqui a população leiga, é igual à pesquisa que não foi realizada. Esta é a condição para que os pesquisadores contribuam na construção coletiva do que deve ser um patrimônio coletivo.

Atenta ao crescimento significativo do número de projetos e de pesquisadores nos últimos anos no Brasil, a comunidade científica buscou construir uma “cultura” de integridade ética nas pesquisas mediante um conjunto de estratégias baseadas em educação e prevenção, além de investigação e sanção justas e rigorosas (Soares, 2012).

No Brasil, desde outubro de 1996, foram estabelecidas as Diretrizes e Normas de Pesquisa envolvendo seres humanos, pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares, com o objetivo principal de garantir o respeito à pessoa. Garantia que se estende não só ao sujeito da pesquisa, ao pesquisador e à equipe de pesquisa, mas também à sociedade como um todo.

Más condutas científicas

Má conduta científica é toda a conduta de um pesquisador que por intenção ou negligência transgrida os valores e princípios que definem a ética da pesquisa científica, das relações entre os pesquisadores e a sociedade. Enfim, é a intenção de fazer com que outros entendam como verdadeiro algo que não é.

A gravidade de uma má conduta científica relaciona-se com a evidente intenção de fraudar ou a gravidade da negligência com que tenha sido praticada, pelo grau de desvio das práticas éticas

aceitáveis pela comunidade científica e pela intensidade do dano infligido à fidedignidade dos pesquisadores e da ciência em geral.

As más condutas científicas graves mais típicas e frequentes incluem a fabricação (invenção de dados ou informação), a falsificação (alteração dos resultados observados em um experimento científico), o plágio (apropriar-se do trabalho de outro sem citar a fonte) ou outras práticas que se desviam daquelas comumente aceitas pela comunidade científica no que se refere a propor, conduzir e relatar pesquisas (Fapesp, 2012).

Grieger (2007) evidencia publicação do *Wall Street Journal* sobre médicos escritores que são pagos pela indústria farmacêutica para elaborar artigos científicos com os nomes de pesquisadores proeminentes. “Essa prática é denominada *ghostwriting* e quem a pratica é chamado *ghostwriter* (escritor-fantasma), termos que indicam o anonimato do verdadeiro escritor nas publicações.” Naturalmente, o autor que emprestou seu nome e sua credibilidade ao artigo é conivente com a situação, embora quase todos se defendam afirmando que participaram ativamente da pesquisa. Essa prática vem sendo usada na medicina para mascarar conflitos de interesse com a indústria farmacêutica, o que por si só caracteriza uma conduta antiética de todos os envolvidos.

Logo, está implícito que a “melhor prática” requer honestidade completa, com total transparência. Contudo, deve-se atentar que má conduta científica não se confunde com o erro científico cometido de boa-fé nem com divergências honestas em matéria científica.

Visando a criar um modelo ilibado para publicações, a comunidade científica precisa lidar com diversos problemas, por exemplo, plágio, efeito salame (dividir o artigo em várias partes e distribuí-lo a revistas diferentes), não publicar a pesquisa, não

revelar conflito de interesses, não apresentar dados completos dos estudos, não obter aprovação ética para os estudos e realizar pesquisas em humanos sem o consentimento por escrito. Ao se evitarem esses problemas, naturalmente se atinge um patamar de boas práticas em publicação.

Boa prática em publicações

Para estar conforme as Boas Práticas da Publicação Científica, um periódico precisa ter necessariamente duas instâncias coletivas: o Comitê de Política Editorial, ou Conselho Editorial, e o Corpo Editorial Científico.

Esse Comitê trata das questões de política editorial da revista e atua em bloco (faz reuniões, presenciais ou não), tomando decisões coletivamente e, eventualmente, votando matérias; não tem envolvimento com o conteúdo de qualquer fascículo ou artigo em particular, mas com a publicação como um todo, estabelecendo diretrizes gerais que a norteiam (Trzesniak, 2001).

O Comitê de Política Editorial é formado pelo editor e por membros que representem adequada e democraticamente os interesses da área do conhecimento, das instituições que asseguram a credibilidade científica do periódico e das áreas que o respaldam legalmente (Trzesniak, 2001).

Como evitar a má conduta?

Em 1997, foi criado o Comitê de Ética em Publicações (Cope), composto por um grupo de pesquisadores voluntários que fomentam discussões e prestam orientação para editores científicos (Elsevier, Wiley-Blackwell, Springer, Taylor & Francis, Palgrave Macmillan e Wolters Kluwer), para tratar da questão de ética na

pesquisa e em publicações. Atualmente conta com mais de 7 mil membros de várias áreas acadêmicas.

A seguir as principais orientações do Cope para uma publicação científica obedecendo aos princípios éticos:

Planejamento do estudo e aprovação ética – bem justificada, bem planejada, estruturada de maneira apropriada e aprovada eticamente.

Análise dos dados – os dados devem ser apropriadamente analisados.

Autoria – não há consenso universal sobre a autoria, mas no mínimo, os autores devem ser responsáveis por uma sessão particular do estudo, como contribuições intelectuais à concepção, ao planejamento, à análise e à redação do estudo ou à obtenção de dados e outros trabalhos de rotina.

Conflitos de interesses – podem ser pessoais, comerciais, políticos, acadêmicos ou financeiros e podem não ser completamente aparentes, mas têm a possibilidade de influenciar o julgamento do autor, dos revisores e dos editores.

Publicação redundante – dois ou mais artigos, sem referências cruzadas completas, compartilham mesma hipótese, dados, pontos de discussão, ou conclusões, exceto, quando uma confirmação adicional for requerida, publicação prévia de um resumo em anais de congressos (necessário declarar quando for fazer a submissão) e republicação em outra língua (declarar a fonte utilizada quando for fazer a submissão).

Conclusão

Prevenir fraudes e más condutas nas publicações científicas é hoje uma das prioridades da comunidade científica mundial. Apesar

de atos de má conduta estarem previstos no Código Penal Brasileiro, existe a necessidade de trabalhar as questões éticas pedagogicamente desde o ensino fundamental.

Acredita-se que o aumento do número de instituições independentes de monitoramento, um processo pedagógico que trabalhe as questões de boas práticas éticas presentes nos códigos internacionais, a capacitação continuada sobre ética para pesquisadores, estudantes e cientistas possam contribuir para minimizar a gravidade do problema.

No Brasil, esforços vêm sendo envidados por instituições de fomento à pesquisa [Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Fapesp, Cope, Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz) e outros] para diminuir ou mesmo evitar a ocorrência de más condutas científicas.

Eventos como o II Brazilian Meeting on Research Integrity, Science And Publication Ethics (Brispe), ocorrido em maio de 2012, além de estimular o interesse de pesquisadores, educadores e gestores pelos diálogos que se travam entre RI/RCR e *science & society, accountability in science, public trust in science e research excellence*, também ajudam a resolver problemas éticos por meio da discussão de pontos polêmicos.

Alguns avanços alcançados podem ser citados, como a criação do Comitê de Integridade em Pesquisa da Fiocruz, a aprovação pela Ordem dos Advogados do Brasil de documento com recomendações para instituições brasileiras contra o plágio (www.oab.org.br/combateplagio) e o projeto contra o plágio na educação, em duas escolas da rede pública do Rio de Janeiro, uma delas responsável pela formação de professores.

Enfim, é preciso escrever e dar o retorno à sociedade do que se produz, mas com os valores que devem estar presentes

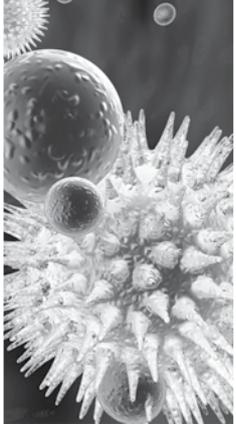
na pesquisa e no cotidiano e que compõem a ética: honestidade, justiça, franqueza, confiança, amor ao próximo, respeito pelos outros.

Bibliografia

- Abrão BS. História da Filosofia. Coleção Os Pensadores. São Paulo: Nova Cultural; 1999.
- Bodenheimer T. Uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med*. 2000;342:1539-44.
- Brasil. Cartilha sobre plágio acadêmico. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense - UFF; 2008-2010.
- Brasil. Código de Boas Práticas Científicas. São Paulo: Fapesp; 2012.
- COPE. Committee on Publication Ethics. Disponível em: www.fisiocirurgiauerj.org/Comite_de_Etica_em_Public_COPE.pdf [Acesso em 18 maio 2012].
- Kacmar KM. Setting up an effective manuscript-review process. In: Baruch, Y, Konrand AM, Aguinis H, Starbuck WH, editors. *Opening the black box of editorsip*. New York: Palgrave; 2008.
- Lo Bianco AC, Hutz CS, Bueno JL, Feitosa MAG, Guedes MC, Yamamoto OH, et al. Manual 2001: instruções para o preenchimento da ficha de avaliação de periódicos científicos em Psicologia. São Paulo: Capes; 2002.
- Grieger MCA. *Rev AMB*. Brasil, 2007.
- Mathews AW. Ghost story: at medical journals, writers paid by industry play big role. *Wall Street J*. 2005;A1-A8.
- Shansis F, Teitelbaum P. A ética em publicação científica. *Rev Psiquiatria*. 2008;30(3):165.
- Soares AP. Em defesa da integridade científica. *Rev Eletr Jornal Cientif*. Disponível em: www.comciencia.br/comciencia/?section=9&reportagem=892 [Acesso em 18 maio 2012].
- Torresi, et al. *Rev Química Nova*. 2008;31(2):197.

Trzesniak P. Cargos e funções associados à publicação científica: uma proposta de nomenclatura. In: X Curso de Editoração Científica (notas). Petrópolis, RJ: Associação Brasileira de Editores Científicos. 2001.

Trzesniak P. A estrutura editorial de um periódico científico. In: Sabadini AAZP, Sampaio MIC, Koller SH, editors. Publicar em Psicologia: um enfoque para a revista científica. São Paulo/SP: Associação Brasileira de Editores Científicos de Psicologia e Instituto de Psicologia da Universidade de São Paulo. 2009. Disponível em: www.publicarempsicologia.blogspot.com/ (download gratuito) [Acesso em 18 maio 2012].



Métodos tópicos para reduzir o desconforto das injeções vacinais: são eficientes? São seguros?

Mirian M. Moura
Mayra Moura

Introdução

O aumento do número de vacinas traz para o centro das atenções de enfermeiros, médicos e pais a preocupação com o bem-estar de crianças, adolescentes e adultos quando da aplicação de vacinas. Ao contrário de medicamentos injetáveis, que são usualmente aplicados em caso de doença, as vacinas são aplicadas em pessoas saudáveis. Essas preocupações, o medo e a ansiedade resultante das injeções são comuns em qualquer idade. Embora a maioria das crianças maiores, em idade escolar, aceite normalmente a vacinação, um número significativo de crianças mais velhas, adolescentes e adultos reagem ou se negam a receber a vacina.

Nir *et al.* (2003) avaliaram, em uma clínica de viajantes, a prevalência e as consequências do medo de injeção em adultos. Os resultados mostraram que 21,7% declararam ter medo e para 8,2% esse medo era incontrolável.

O medo pode aparecer já a partir de 5,5 anos de idade, sendo mais comum em jovens até 40 anos (60%). Os fatores determinantes do medo mais comuns são (Schechter *et al.*, 2007):

- Ver outras pessoas receber injeções.
- Ver preparar a injeção.
- Cheiro na sala, experiência negativa anterior.
- Ouvir conversa sobre a injeção, tamanho da agulha.
- Medo da dor.
- História de síncope após a injeção.

Ao conhecer os fatores predisponentes ao medo da injeção, pode-se durante a administração de vacinas atuar para diminuir a ansiedade e a dor, com cuidados como:

- Vacinar em local individual.
- Preparar a vacina longe do paciente, ambiente agradável e inspirar confiança.
- Estar atento aos fatores predisponentes (fobia de agulhas e injeções, idade) e manifestações de pré-síncope (ansiedade, sudorese) (Taddio *et al.*, 2010), e assim prevenir quedas.

Os profissionais de saúde, ao vacinar pacientes ou filhos de pais ansiosos, devem sempre adotar uma abordagem calma, atenciosa e simpática, usar técnicas de distração, tais como conversar sobre assuntos de seus interesses (esporte, filmes, programas de TV etc.) e explicar que a aplicação da vacina é um procedimento rápido e simples (Australian Government, 2008; CDC, 2011).

Os pais ansiosos podem transmitir a ansiedade a seus filhos; se possível, os pais devem sempre ter o papel de confortar os filhos, ao invés de ficarem ansiosos ou reprimi-los. Para crianças mais novas, os pais devem reconfortar e acalmar;

crianças mais velhas, os pais devem ser orientados a distraí-las (CDC, 2011).

A partir dos anos 1990 (Cohen e Holubkov, 1997), vários estudos que avaliam medidas para a redução da dor, do desconforto e do estresse na aplicação de vacinas vêm sendo publicados na literatura especializada. Com o surgimento de novas vacinas indicadas para menores de 1 ano, adolescentes e adultos, portanto, aumentam o número de vacinas recebidas e esse tema volta a ter destaque.

Em 2007, Schechter *et al.* publicaram uma revisão desses estudos, procurando avaliar quais medidas são corroboradas por suficiente evidência. Trata-se de uma revisão, com 144 referências e 14 páginas impressas.

Muitas das medidas já são de conhecimento antigo, perpetuadas por uso e costume e corroboradas pela experiência.

As conclusões dos autores são:

- A dor associada à aplicação de vacinas é uma causa de ansiedade para as crianças, seus pais e para quem aplica.
- O preparo da criança antes da aplicação reduz a ansiedade e a dor.
- Dados limitados sugerem que a aplicação de vacinas deva ser feita no vasto lateral para crianças de idade inferior a 18 meses e no deltoide para crianças com idade superior a 36 meses.
- Há controvérsias com relação a crianças de idade entre 18 e 36 meses. A aplicação no ventroglúteo seria a mais adequada.
- Agulhas mais longas na aplicação intramuscular estariam associadas a menor intensidade da dor e de reações colaterais.
- O comportamento dos pais durante a aplicação afeta a incidência de reações nas crianças.

- Excesso de apoio dos pais ou críticas parecem aumentar o estresse, enquanto humor e distração tenderiam a diminuir.
- Táticas de distração variam conforme idade, temperamento e interesses da criança.
- Açúcar (glicose ou sacarose) reduz o estresse em crianças menores de 6 meses e deve ser aplicado de rotina.
- Pressão no local da aplicação reduz a dor.
- Aparentemente os pais preferem que diferentes vacinas sejam aplicadas simultaneamente em vez de serem aplicadas sequencialmente.

Parece simples bom senso, mas não é, cada uma delas tem um fundamento, psicológico, anatômico ou fisiológico.

Em diferentes manuais de vacinação atuais, tais como o do Reino Unido (The Vaccine Administration Taskforce, 2001), Estados Unidos (CDC, 2011), Nova Zelândia (Ministry of Health, 2011), Austrália (Australian Government, 2008), indicam alguns procedimentos para diminuir o desconforto e a dor durante a administração de vacinas.

A seguir, algumas medidas comuns citadas nesses manuais para diminuir a dor no momento da aplicação.

- Solução de glicose ou sacarose, 12% a 50% – mostrou ser eficaz para diminuir a dor nos procedimentos em neonatos e bebês até 6 meses de idade. Deve ser administrada logo antes do procedimento, através da instilação com uma seringa diretamente à boca (Liaw *et al.*, 2011).
- Amamentação – é um potente analgésico para lactentes durante a coleta de sangue e pode ajudar também a diminuir a dor durante a vacinação (Abdel Razek e Az El-Dein, 2009).

- Ordem de aplicação – quando mais de uma vacina é aplicada no mesmo dia as mais doloridas devem ser administradas por último (Ipp *et al.*, 2009).
- Uso de métodos tópicos para diminuir a dor, sendo indicados principalmente para aqueles com medo excessivo de injeção (Taddio *et al.*, 2010b; The Vaccine Administration Taskforce, 2001).

Métodos tópicos

Na sequência, alguns trabalhos que avaliam a eficácia e a eficiência desses métodos tópicos.

Estudo realizado em 2010 pela Associação Médica Canadense (Canadian Medical Association) propõe um manual prático baseado em evidências (Taddio *et al.*, 2010b). O estudo foi baseado em uma revisão bibliográfica sobre métodos para reduzir a dor da vacinação. Entre os métodos abordados estavam os anestésicos tópicos.

Os autores criaram critérios de avaliação da evidência e o grau de recomendação da ação. A evidência poderia ser resultados de estudos randomizados controlados, o que faz a evidência ser bastante forte pela metodologia escolhida, até opiniões de autores respeitados, mas que não é uma evidência muito forte.

As recomendações também variam de “recomenda-se porque existem boas evidências” até “não existe evidência suficiente para recomendar a ação”.

Os autores avaliaram dez ensaios clínicos com aplicações subcutâneas e intramusculares utilizando anestésicos tópicos com o total de 1.156 crianças e adolescentes de até 15 anos de idade (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação dos ensaios clínicos com anestésicos tópicos.

Nº de estudos	Intervenção	Comparação	Nº de estudos que comprovaram eficácia	Nº de estudos que não comprovaram eficácia
7	Anestésico tópico	Placebo (creme ou adesivo)	6	1*
3	Anestésico tópico	Sem tratamento	1	2

* Estudo demonstrou limitações na metodologia.

Conclusão dos autores: existem boas evidências por se tratar de estudos randomizados controlados e, por isso, os autores recomendam o encorajamento dos pacientes e seus responsáveis a usar métodos tópicos para redução de dor durante a vacinação.

Entretanto, existem algumas considerações clínicas, por exemplo, anestésicos tópicos como o EMLA devem ser aplicados pelo menos 20 a 60 minutos antes da vacinação. Este é um fator importante, pois para ter essa antecedência os pais deveriam fazer essa aplicação, mas para isso precisariam saber o local exato da administração da vacina, ou chegar ao estabelecimento de saúde com antecedência para que o profissional treinado faça a aplicação.

Outro estudo que também avaliou o uso de métodos tópicos foi o da Academia Americana de Pediatria, realizado em 2007, que fez uma revisão baseada em evidências para fazer recomendações (Schechter *et al.*, 2007).

Esse estudo também comprova a eficácia de métodos tópicos no auxílio da redução de dor durante a vacinação.

No caso EMLA, demonstram sua eficácia tanto na administração de vacinas subcutâneas quanto intramusculares, mas a questão

levantada pelos autores é o tempo de ação do anestésico que leva em torno de uma hora, resultando na limitação de aplicabilidade, já que os pais teriam de ser treinados para a aplicação em casa ou a criança deveria chegar com antecedência no serviço de saúde. Problema este que também foi levantado na revisão anterior.

Os *sprays* vapocoolant também foram avaliados e tiveram bom desempenho. Comprovou-se que seu efeito anestésico acontece 30 segundos após a aplicação e tem eficácia equivalente à do EMLA.

Uma revisão sistemática para mensurar a redução de dor durante a imunização de adultos foi realizada em 2010 por Taddio *et al.* (2010b) (Tabela 2).

Tabela 2. Estudos avaliados que utilizaram métodos tópicos.

Nº de voluntários incluídos	Intervenção	Comparação	Desfecho
60	EMLA creme	Creme-placebo	Grupo que utilizou EMLA apresentou menos dor
185	Vapocoolant	Placebo	Grupo que utilizou vapocoolant apresentou menos dor

Conclusão dos autores: existem evidências para acreditar na eficácia de anestésicos tópicos e *sprays* vapocoolant. Vale lembrar que o *spray* vapocoolant não é vendido no Brasil, porque a venda de cloridrato de etila é proibida no País.

Dispositivos que utilizam o frio como anestésico também são utilizados para redução de dor. Eles devem ser colocados na pele por cinco segundos no local onde vai ser aplicada a vacina e seu efeito é transitório, portanto, a vacina deve ser aplicada logo em seguida. Já em uso no Brasil. Entretanto, estudos mostram que a

sensação de frio em crianças menores de 1 ano é semelhante à de dor, por isso, não é recomendado nessa faixa etária.

Conclusões

As medidas que aliviam a dor no momento da aplicação são importantes, pois diminuem a ansiedade, contribuindo para melhor qualidade na vacinação. Cabe lembrar, no entanto, que somente essas ações não são suficientes para a menor incidência de reações locais e dor pós-vacinal. Na técnica de administração intramuscular, o emprego da técnica em Z, adequado posicionamento do indivíduo e o relaxamento do músculo escolhido são fundamentais (Australian Government, 2008; CDC, 2011; Ministry of Health, 2011; Taddio *et al.*, 2010a; The Vaccine Administration Taskforce; 2001).

Os profissionais de saúde envolvidos com a administração de imunobiológicos devem estar sempre informados e atualizados sobre os produtos com os quais trabalham.

Bibliografia

- Abdel Razek A, Az El-Dein N. Effect of breast-feeding on pain relief during infant immunization injections. *Int J Nurs Pract.* 2009;15(2):99-104.
- Australian Government. Department of Health and Ageing. National Health and Medical Research Council. The Australian immunisation handbook. 9th ed. Canberra, 2008. Disponível em: www.immunise.health.gov.au [Acesso em 28 maio 2012].
- Baxter Al, Choen LL, HI McElvery, Lawson ML, von Baayer CL. An integration of vibration and cold relieves venipuncture pain in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2011;27(12):1151-6.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011; 60 (RR-2):13-4

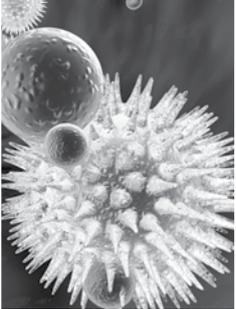
Disponível em: www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5515.pdf [Acesso em 17 fev 2012].

- Cohen Reis E, Holubkov R. Vapocoolant spray is equally effective as EMLA cream in reducing immunization pain in school-aged children. *Pediatrics*. 1997 Dec;100(6):E5.
- Gülperi Ç, Orhan Ö, Mümtaz Y, Ipek D, Seda Ö, Seza A. Vapocoolant spray vs lidocaine/prilocaine cream for reducing the pain of venipuncture in hemodialysis patients: A randomized, placebo-controlled, Crossover Study. *Int J Med Sci*. 2001;8(7):623-7.
- Ipp M, Parkin PC, Lear N, Goldbach M, Taddio A. Order of vaccine injection and infant pain response. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:469-72.
- Liaw JJ, Zeng WB, Yang L, Yuh YS, Yin T, Yang MH. Non nutritive sucking and oral sucrose relieve neonatal pain during intramuscular injection of hepatitis vaccine. *J Pain Symptom Manage*. 2011;42(6):918-30.
- Luthy KE, Beckstrand RL, Pulsipher A. Evaluation of methods to relieve parental perceptions of vaccine-associated pain and anxiety in children: A pilot study. *J Pediatr Health Care*. 2012 Apr 24. [Epub ahead of print].
- Maria G, Mats E, Gunilla H, Asa H, Jens S. Pain Reduction at venipuncture in newborns: Oral glucose compared with local Anesthetic cream. *Pediatrics*. 2002;110(6):1053-7.
- Ministry of Health. 2011. Immunisation Handbook 2011. Wellington: Ministry of Health. Disponível em: www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2011 [Acesso em 28 maio 2012].
- Nir Y, Paz A, Sabo E, Potasman I. Fear of injections in young adults: prevalence and associations. *Am J Trop Med Hyg*. 2003;68(3):341-4.
- Schechter NL, Zempsky WT, Cohen LL, McGrath PJ, McMurtry CM, Bright NS. Pain reduction during pediatric immunizations: evidence-based review and recommendations. *Pediatrics*. 2007;119:e1184-98.
- Sutherland A, Izurieta H, Ball R, Braun MM, Miller ER, Broder KR, et al. Syncope after vaccination—United States, January 2005–July 2007. *MMWR*. 2008;57:457-60

Taddio A, Appleton M, Bortolussi R, Chambers C, Dubey V, Halperin S, et al. Reducing the pain of childhood vaccination: an evidence-based clinical practice guideline. *CMAJ*. 2010a;182(18):E843-55.

Taddio A, Lord A, Hogan ME, Kikuta A, Yiu A, Darra E, et al. A randomized controlled Trial of analgesia during vaccination in adults. *Vaccine*. 2010b;28(32):5365-9.

The Vaccine Administration Taskforce. UK guidance on best practice in vaccine administration (2001) London: Shire Hall Communications.



Vacinas e antitérmicos: há interferência?

Flávia Bravo

Introdução

Embora a vacinação de rotina seja uma das maiores realizações em termos de saúde pública, os eventos adversos, sobretudo febre, figuram como grande preocupação para as famílias e para os profissionais de saúde. Tornou-se prática comum a recomendação de antipirético preventivamente.

Em 2009, foi publicado na revista *Lancet* estudo que trouxe novas informações a respeito do efeito de antitérmicos sobre a resposta vacinal, o estudo de Prymula *et al.* teve como objetivo primário avaliar a redução de reações febris maiores ou iguais a 38 °C na população vacinada e, como objetivo secundário, verificar a imunogenicidade vacinal diante do uso profilático do paracetamol.

Até então, diversos estudos haviam sido publicados avaliando o uso de antitérmicos e vacinação, mas geralmente tinham como objetivo apenas verificar o grau de prevenção de febre e/ou convulsão febril após a vacinação. Poucos estudos verificaram imunogenicidade

e, mesmo quando esse tipo de análise foi feita, havia problemas com o tamanho da amostra ou com a metodologia utilizada. A maioria desses estudos envolveu a vacina tríplice bacteriana de células inteiras (DTP), dada a sua expressiva reatogenicidade.

Os resultados desses estudos são variáveis no que diz respeito à prevenção de eventos adversos, demonstrando redução destes, resultados diferentes dependendo de faixa etária ou mesmo nenhum efeito na prevenção de febre alta. A maior parte desses estudos concluiu que o uso do antitérmico profilático trouxe alguma vantagem na prevenção de eventos adversos pós-vacinais, exceto para indivíduos de alto risco para convulsões febris.

A partir do estudo de Prymula *et al.*, o achado de interferência dos antitérmicos na resposta imune levantou a questão sobre o uso profilático dessas medicações como rotina na vacinação, prática que era muito difundida e mesmo recomendada pela maioria dos órgãos oficiais, como a Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Vários artigos e críticas foram publicados desde então, para discussão dessa recomendação à luz dos novos indícios a respeito das consequências dessa prática.

Estudo Prymula

Foram realizadas duas análises consecutivas, a primeira durante esquemas primários e a segunda durante as doses de reforço das vacinas pneumocócica conjugada 10 valente (PCV10), hexa (dTpa + Hib + HB + IVP) e monovalente do rotavírus. A população inicial contava com 459 crianças, randomizada 1:1, de modo que um grupo recebeu paracetamol profilático (grupo PP) no momento da vacinação e a cada seis a oito horas,

por 24 horas após a vacinação, e o outro grupo não utilizou paracetamol (grupo NP).

Demonstrou-se que a administração profilática de paracetamol foi eficaz na redução da proporção de reações febris (temperatura entre 38 °C e 39,5 °C) no grupo PP em comparação com o grupo NP (42% *versus* 66% após esquemas primários e 36% *versus* 58% após doses de reforço), mas febre superior a 39,5 °C foi rara em ambos os grupos, o que evidencia a ausência de justificativa da medicação para a prevenção de reações adversas mais graves.

Paralelamente, as avaliações das concentrações geométricas médias de anticorpos (GMC) no grupo PP foram significativamente menores do que no grupo NP após a vacinação primária contra os dez sorotipos da PCV10, contra a proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipável, contra as toxinas diftérica e tetânica, contra a pertactina *pertussis* e contra *H. influenzae* tipo b. Mesmo havendo aumento de títulos com as doses de reforço, as GMC finais permaneceram mais baixas no grupo PP para a toxina tetânica, para a proteína D e para todos os sorotipos de pneumococo, exceto para o 19F. Além disso, a atividade opsonofagocítica dos anticorpos também foi reduzida no grupo PP, para a maioria dos sorotipos pneumocócicos, notadamente para os sorotipos 1 e 5, e permanecia menor um mês após a dose de reforço no grupo PP, com diferenças significativas para os sorotipos 1, 4, 5, 6B e 19F do pneumococo. Verificou-se, ainda, que nas crianças que receberam paracetamol nas doses iniciais, mas não nas doses de reforço, o efeito do paracetamol profilático na redução dos títulos de anticorpos persistiu.

Também foi observado que a presença de febre teve pouco efeito sobre a resposta à vacina, pois a variação nos títulos de

anticorpos não foi estatisticamente relacionada à presença de febre, apenas ao uso do paracetamol. Importante ressaltar, no entanto, que mais de 96% das crianças alcançaram títulos de anticorpos considerados “protetores”, tanto no grupo PP quanto no grupo NP, isto é, apesar de títulos de anticorpos reduzidos comparativamente, o grupo NP manteve níveis adequados para proteção individual.

Em resumo, o estudo evidenciou que paracetamol pré-sintomático dado no momento da imunização infantil de rotina impede surgimento de febre baixa a moderada, mantém taxas de anticorpos suficientes para proteção individual, mas resulta em títulos de anticorpos reduzidos em comparação com indivíduos que não usam a medicação.

Estudos anteriores

Em 1987, Ipp *et al.* publicaram estudo sobre o uso profilático de acetaminofeno (ou paracetamol) para prevenção de eventos adversos após a vacinação e verificaram que o paracetamol levou à diminuição da gravidade de reações, como febre, embora nenhuma menção tenha sido feita sobre a resposta imune.

Um estudo duplo-cego randomizado, publicado em 1988 (Uhari *et al.*, 1988), envolveu 263 crianças saudáveis com 5 meses de idade, alocadas aleatoriamente para receber placebo (n = 130) ou 75 mg de paracetamol (n = 133) quatro horas após a vacinação com DTP combinada à vacina inativada da poliomielite. A temperatura retal foi verificada pelos pais durante a noite e na manhã seguinte após a vacinação. Os valores médios de temperatura foram iguais em ambos os grupos (37,6 °C), durante a noite e pela manhã, não havendo, também, nenhuma diferença signi-

ficativa na ocorrência de outras pequenas reações adversas. Os títulos de anticorpos para os toxoides diftérico e tetânico e para *pertussis* não diferiram significativamente, entretanto, a imunogenicidade só foi verificada em 59 dessas crianças (25 controles, 34 tratados) e o estudo baseou-se em dose única de paracetamol. Os autores limitaram-se a concluir que, em esquema de dose única, o paracetamol é ineficaz na diminuição da febre e de outros sintomas pós-vacinais.

Também em 1988, Lewis *et al.* publicaram estudo duplo-cego randomizado para determinar a eficácia do paracetamol profilático. O estudo incluía 282 crianças e o grupo tratado recebeu seis doses do fármaco a cada quatro horas, começando uma hora antes da administração da vacina. Os resultados indicaram que o paracetamol teve efeito moderado sobre febre, dor e irritabilidade. Nenhuma menção foi feita em relação à resposta imunológica.

Outro estudo relacionando paracetamol e DTP foi publicado em 1990 (Long *et al.*, 1990) e verificou que as respostas de anticorpos para difteria, tétano e coqueluche não foram alteradas pelo paracetamol, embora os detalhes sobre o esquema vacinal e a dosagem de paracetamol não tenham sido apresentados. Segundo os autores, não houve interferência do paracetamol nos títulos de anticorpos.

Em 1993, foi publicado ensaio com adultos (Chernesky *et al.*, 1993), cujo objetivo foi analisar a resposta imune na população idosa e o efeito do paracetamol profilático nas reações adversas causadas pela vacina inativada da gripe A (H3N2 e H1N1) e B. Durante o outono de 1990, cem pacientes com 65 anos de idade ou mais foram vacinados e alocados aleatoriamente para receber placebo ou paracetamol, sendo as reações adversas monitoradas ao longo de um período de três dias. A sorologia foi realizada

antes e após (quatro a seis semanas) a vacinação. A maioria dos pacientes (97%) já tinha anticorpos previamente para influenzas A e B. Apenas 30% dos pacientes imunizados no ano anterior, mas 80% dos pacientes nunca vacinados anteriormente, tiveram aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos em resposta à vacina. No entanto, a avaliação dos correlatos de proteção ($HI \geq 40$) antes e após a vacinação demonstrou eficácia de 81,1% a 100% para os três vírus e essa resposta não foi influenciada por sexo, uso de paracetamol ou história de vacinação prévia. Os dois grupos tiveram número igualmente pequeno de pacientes com sintomas sistêmicos de sonolência, mialgia, febre e calafrios e cerca de 50% apresentaram dor local. Embora o efeito de reforço tenha sido observado em apenas 30% dos previamente imunizados, níveis protetores de anticorpos foram atingidos, mesmo com uso de paracetamol, que também não demonstrou influenciar a incidência de efeitos adversos.

Estes e outros estudos serviram de base para recomendação pela ACIP do uso de paracetamol profilaticamente como rotina antes e mesmo por 48 a 72 horas após a administração de vacinas, para reduzir a chance de quaisquer eventos adversos (CDC, 1987).

Cerca de 20 anos mais tarde, em 2007, Manley e Taddio apresentaram uma revisão de literatura para avaliar a existência de evidências científicas que apoiassem a administração de agentes antipiréticos profilaticamente com vacinas infantis. Foram examinados cinco ensaios e foi verificado que o uso profilático de paracetamol e ibuprofeno reduzia a incidência de reações adversas graves em crianças jovens que receberam a vacina DTP, no entanto, quando a vacina DTP foi substituída pela DTPa, nenhum benefício foi demonstrado, prin-

principalmente quando avaliadas crianças de 4 a 6 anos de idade. Concluíram, desse modo, que os estudos revisados foram baseados em formulações de vacinas que já não estavam em uso, que não existia evidência para apoiar o uso de ibuprofeno ou paracetamol para reduzir eventos adversos associados a vacinas, que esses fármacos não deveriam ser recomendadas profilaticamente para prevenir reações adversas, mas que indivíduos com alto risco de convulsões podem, no entanto, merecer atenção especial.

Apoiando ainda mais essa teoria, Yalçın *et al.* (2008) realizaram um estudo randomizado com uma amostra de 270 crianças, em que nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos tratados ou não com paracetamol, na prevenção de febre ou desconforto. Os investigadores reiteraram que a medicação não deve ser administrada desnecessariamente.

Publicações posteriores

Críticas ao estudo de Prymula *et al.* (2009) foram inúmeras, a maioria favorável às conclusões desse ensaio.

Ainda em 2009, Chen *et al.* reconheceram a necessidade de novas pesquisas, ressaltando maior foco nas investigações sobre as consequências do paracetamol na proteção de rebanho.

Em 2010, Homme e Fischer observaram que, embora pareça evidente que o paracetamol reduz os níveis de anticorpos após a vacinação, médicos devem refletir sobre como esses resultados afetarão suas recomendações de rotina. Sugeriram mais estudos que avaliassem tempo, dosagem e método de administração de paracetamol, além de inclusão de outros fármacos, como o ibuprofeno.

Também em 2010, Yalçın sugeriu acompanhamento do grupo do estudo, monitorando a resposta imune a cada dose de reforço das vacinas. Já Cuestas (2010) reconheceu a plausibilidade das descobertas de Prymula, mas não estava convencido de que os resultados de um estudo sejam suficientes para alterar as recomendações tradicionais e sugere a confirmação dos resultados em outros estudos independentes, randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados antes de eliminar a recomendação de rotina de uso profilático de antipirético antes da administração de vacinas.

Em 2011, Jackson *et al.* publicaram estudo randomizado placebo-controlado com 352 crianças de 6 semanas a 9 meses de idade, a um grupo era administrado paracetamol e a outro placebo após as vacinações do calendário de rotina. O desfecho primário foi temperatura retal ≥ 38 °C em até 32 horas após a vacinação. Verificou-se que temperatura ≥ 38 °C foi registrada em 14% das crianças tratadas e em 22% das crianças do grupo placebo, sendo essa diferença não estatisticamente significativa. Em análises estratificadas por idade, entre as crianças ≥ 24 semanas de idade, houve o risco significativamente menor de temperatura ≥ 38 °C no grupo tratado (13% *versus* 25%, $p = 0,03$). Temperatura ≥ 39 °C foi incomum.

Análise *post hoc* dos ensaios clínicos de vacinas anteriores, com informações sobre o uso de paracetamol, também encontraram tendências semelhantes para a associação entre uso da droga e respostas reduzidas à vacina pneumocócica conjugada.

Inicialmente, em 2010, a Academia Americana de Pediatria (AAP) não ficou convencida de que suas diretrizes deveriam ser mudadas e manteve a recomendação do uso de antitérmico profilático (Brady e Swanson, 2010). Entretanto, um ano após a publicação do estudo Prymula *et al.* (2009), em agosto de 2010,

o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) divulgou que “as evidências não suportam o uso de antipiréticos antes ou no momento da vacinação” e “estudos não demonstraram que antipiréticos sejam eficazes na prevenção de convulsões febris”. O CDC também afirmou que “todas as recomendações para o uso profilático do paracetamol ou outros analgésicos antes ou no momento da vacinação estão sendo removidas, inclusive no Red Book da AAP” (MMWR, 2011).

Discussão e comentários

Embora estudos demonstrem que paracetamol profilático possa ser eficaz na redução do risco de reações febris frequentemente encontradas após a vacinação, a constatação inesperada da redução na resposta primária de anticorpos e do efeito similar na dose de reforço coloca em questão o uso indiscriminado de antipirético como rotina em vacinação.

Várias teorias foram levantadas para explicar estes achados imunológicos. Uma delas sugeria que, como as respostas mediadas por células dependem grandemente da temperatura, ao se administrar antipirético não seriam alcançados níveis ideais de temperatura, com conseqüente redução na eficácia das vacinas. Entretanto, no estudo de Prymula *et al.* (2009), ao serem revisadas as respostas de anticorpos em crianças com e sem febre, achados semelhantes de resposta imune foram observados, tornando assim esta teoria improvável. A hipótese mais provável, apoiada pelas análises *post hoc* de outras vacinas, é que o paracetamol interfira na resposta imune inicial, inata e adaptativa, nas primeiras interações entre as células dendríticas e as células T, pela redução dos sinais inflamatórios no local da injeção.

Essa teoria é corroborada pelo achado de maior interferência nos níveis de anticorpos quando o paracetamol é administrado cedo, como um profilático, e não como tratamento quando a febre ocorre, pois nessa segunda situação, pequena ou insignificativa mudança ocorre na resposta à vacina.

Finalmente, é preciso enfatizar que a elevação da temperatura está associada ao reconhecimento de antígenos estranhos, recrutamento de células de defesa e é essencial nas fases efetoras da resposta imune. As respostas imunológicas específicas são geralmente reforçadas com a elevação da temperatura no intervalo fisiológico, que parece afetar principalmente a fase de reconhecimento e sensibilização ou ativação de leucócitos mononucleares. O aumento da temperatura melhora as respostas de linfócitos T e/ou as interações de linfócitos T com monócitos-macrófagos, para a produção de células efetoras. No geral, os dados sugerem que a elevação da temperatura represente um componente benéfico de uma defesa eficaz do hospedeiro (Roberts, 1991).

Conclusão

Analisando os resultados de estudos disponíveis, pode-se resumir:

- Antitérmicos podem reduzir o risco de reações adversas leves a moderadas.
- Febre alta $\geq 39^\circ\text{C}$ é incomum e independe do uso de anti-térmicos profiláticos.
- GMC são significativamente menores quando se utiliza paracetamol, mas os títulos são adequados para a proteção individual.
- O efeito do paracetamol na resposta imune é mais evidente quando o fármaco é administrado precocemente.

- As GMC de anticorpos mais baixas persistem mesmo após doses de reforço, nos indivíduos que receberam a medicação profilática no esquema vacinal inicial.
- O efeito da redução das GMC na proteção de rebanho é desconhecido.
- A elevação da temperatura (febre) faz parte da reação imunológica e permite melhor resposta de anticorpos.

Muitos pais e profissionais de saúde acreditam que a febre seja um sintoma ruim. Na verdade, a febre é frequentemente uma resposta benéfica do hospedeiro à infecção e febre leve/moderada melhora a resposta imunológica. Assim, antes de mais nada, a febre deve ser encarada como uma resposta útil diante de uma infecção ou frente a uma vacinação, e o paracetamol deve ser usado com o intuito de reduzir o desconforto, mas não para o tratamento de febre.

É preciso lembrar, ainda, que o paracetamol não tem um efeito dramático sobre a febre, levando geralmente à melhora modesta no estado geral, habitualmente sem interferência significativa no humor, no apetite ou na tolerância à ingestão de líquidos. Além disso, não há evidências de que antipiréticos previnam convulsões febris.

Embora a relevância clínica dos resultados de Prymula *et al.* (2009) não seja ainda conhecida, os atuais conhecimentos sobre a interferência do paracetamol na resposta imune às vacinas permitem questionar a vantagem do uso do paracetamol e outros antitérmicos como profilaxia de rotina no momento da vacinação. Na ausência de informações adicionais, o potencial benefício da profilaxia antitérmica na redução do risco de febre e de eventos adversos associados a vacinas parece ser

compensado pelos potenciais efeitos negativos sobre a resposta imune da vacina.

Considerando, ainda, que os riscos de febre acima de 39 °C e de convulsão febril não sofram influência da medicação profilática, permite-se a conclusão de que a profilaxia com antitérmico não deve ser utilizada rotineiramente para a prevenção de reações adversas pós-vacinação, devendo essa recomendação ser reservada a casos específicos, para crianças com risco elevado de convulsão febril.

Bibliografia

- Brady MT, Swanson JT. More study needed on antipyretics effect on vaccine response. *AAP News*. 2010;31(2):1.
- CDC - Centers for Disease Control e Prevenção. Pertussis immunization: Family history of convulsions and use of antipyretics—supplementary ACIP statement. *MMWR*. 1987;36:281-2.
- Chen RT, Clark TA, Halperin SA. The yin and yang of paracetamol and paediatric immunisations. *Lancet*. 2009;374:1305-6.
- Chernesky M, O'Neill D, Pickard L, Castriciano S, Kraftcheck D, Sellors J, et al. Immunogenicity and adverse reactions of influenza vaccination in elderly patients given acetaminophen or placebo. *Clin Diagn Virol*. 1993;1(2):129-36.
- Cuestas E. Acetaminophen may decrease antibody response in infants being immunized. *J Pediatr*. 2010;156(5):857-8.
- Homme JH, Fischer PR. Prophylactic paracetamol at the time of infant vaccination reduces the risk of fever but also reduces antibody response. *Evid Based Med*. 2010;15(2):50-1.
- Ipp MM, Gold R, Greenberg S, Goldbach M, Kupfert BB, Lloyd DD, Wise SA. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine. *Pediatr Infec Dis J*. 1987;6(8):721-4.

- Jackson LA, Peterson D, Dunn J, Hambidge SJ, Dunstan M, Starkovich P, et al.; Group Health Research Institute. A randomized placebo-controlled trial of acetaminophen for prevention of post-vaccination fever in infants. *PLoS One*. 2011;6(6):e21012.
- Lewis K, Cherry JD, Sachs MH, Woo, DB, Hamilton RC, Tarle JM, Overturf GD. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. *Am J Dis Childr*. 1988;142(1):62-5.
- Long SS, Deforest A, Smith DG, Lazaro C, Wassilak GF. Longitudinal study of adverse reactions following diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infancy. *Pediatrics*. 1990;85(3):294-302.
- Manley J, Taddio A. Acetaminophen and ibuprofen for prevention of adverse reactions associated with childhood immunizations. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1227-32.
- MMWR/General Recommendations on Immunization - Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *ACIP*. 2011;60(RR02);1-60.
- Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, Schuerman L. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: Two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374:1339-50.
- Roberts NJ Jr. Impact of temperature elevation on immunologic defenses. *Rev Infect Dis*. 1991;13:462-72.
- Uhari M, Hietala J, Viljanen MK. Effect of prophylactic acetaminophen administration on reaction to DTP vaccination. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77(5):747-51.
- Yalçın SS. Prophylactic paracetamol at the time of infant vaccination reduces the risk of fever, but also reduces antibody response. *Evidence Based Nursing*. 2010;13:76-7.
- Yalçın SS, Gumus A, Yurdakok K. Prophylactic use of acetaminophen in children vaccinated with diphtheria-tetanus-pertussis. *World J Pediatr*. 2008;4(2):127-9.



Alergia a ovo e vacinas: mitos e realidade

Gabriel Oselka

Mãe: “Doutor, meu filho tem alergia a ovo. Um médico disse que ele não pode, em nenhuma hipótese, receber a vacina sarampo-caxumba-rubéola, porque ela contém ovo e pode causar reações graves”.

Médico: “Qual é a alergia que seu filho tem?”.

Mãe: “Quando ele come ovo, no dia seguinte aparecem várias ‘berebas’ pelo corpo”.

Diálogos semelhantes ao referido já foram protagonizados por muitos profissionais de saúde que trabalham com vacinas e expressam alguns dos mitos correntes quanto à segurança da vacinar crianças (e adultos) com história de “alergia” à ingesta de ovos.

A grande preocupação em vacinar pessoas com alergia a ovo seria o desencadeamento de reações imediatas, graves, de natureza anafilática, com eventual risco de morte se não tratadas adequadamente. Como estão os conhecimentos atuais a esse respeito?

As vacinas sarampo e caxumba são produzidas em cultura de tecido de fibroblastos de galinhas e não contêm quantidades significativas de proteínas de ovo. Numerosos estudos, em diferentes países, mostraram

que mesmo as raras pessoas que têm reações graves, de natureza anafilática (por exemplo: choque, dificuldade respiratória, urticária generalizada) logo após a ingestão de ovos ou produtos que contenham ovos podem utilizar com segurança as vacinas citadas isoladas ou em combinação contra sarampo, caxumba e rubéola (SCR) e sarampo, caxumba, rubéola e varicela (SCRV). Testes cutâneos com as vacinas não são preditivos de reações anafiláticas à imunização e a conduta sugerida (também no Brasil) é que crianças com alergia (mesmo grave) a ovo podem receber, com segurança, as vacinas SCR e SCRV. A Academia Americana de Pediatria sequer indica qualquer tipo de precaução especial nesses casos. No Brasil, a recomendação oficial é que a vacinação seja realizada em locais onde existam facilidades para eventual reanimação.

Cabe salientar que as raras reações de hipersensibilidade imediata após imunização para sarampo e caxumba parecem ser devidas a outros componentes das vacinas, como a gelatina.

A situação é diferente quanto às vacinas influenza e febre amarela. Essas vacinas, produzidas em ovos embrionados e não em cultura de tecidos, podem conter quantidades mais elevadas de proteínas de ovo (microgramas de ovoalbumina, em comparação com picogramas ou nanogramas contidos nas vacinas sarampo e caxumba) e, além disso, há menos estudos com sua utilização em pessoas alérgicas a ovo.

Por isso, as recomendações brasileiras ainda são enfáticas: pessoas com história de reação anafilática após a ingestão de ovos ou produtos que contenham ovos (urticária generalizada, edema de lábios/língua/úvula, dificuldade respiratória, hipertensão) em princípio não devem ser vacinadas. Sugere-se, nesses casos, o encaminhamento a um serviço especializado em alergia.

Na Europa e nos Estados Unidos, houve nos últimos dois anos mudanças nas recomendações para vacinação contra influenza. Em primeiro lugar, tem sido enfatizada a importância de conhecer o conteúdo (que é variável) de ovoalbumina nas vacinas produzidas por diferentes laboratórios, dando-se preferência às vacinas que contenham 1,2 µg/mL de proteína de ovo ou menos (ou seja, 0,6 µg para cada dose de 0,5 mL ou 0,3 µg para a dose de 0,25 mL).

Além disso, situações que eram consideradas contraindicações ao uso da vacina não mais o são. Assim, por exemplo, as recomendações do Comitê de Assessoramento em Práticas de Imunização do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos (ACIP) para 2012-2013 enfatizam:

1. Pessoas com história de alergia a ovo que apresentaram apenas urticária após a exposição devem receber a vacina influenza, com os seguintes cuidados adicionais:
 - a) A vacina deve ser administrada por pessoal familiar com as possíveis manifestações de alergia a ovo.
 - b) Os vacinados devem ser observados por pelo menos 30 minutos após cada dose.
 - c) Outras medidas, como dividir a dose e administrá-la em duas vezes, bem como testes cutâneos com a vacina, não são necessárias.
2. Pessoas que relatam reações a ovo que envolvem sintomas como angioedema, desconforto respiratório, vômitos repetidos, ou que necessitaram adrenalina ou outro procedimento de emergência, especialmente os que aconteceram pouco tempo (minutos ou horas) após a exposição, têm probabilidade maior de apresentar reações graves à reexposição a proteínas do ovo. Essas pessoas devem ser

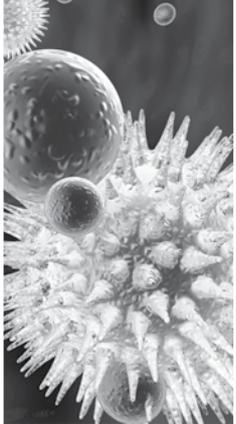
encaminhadas a médico com experiência em doenças alérgicas para melhor avaliação de risco.

3. Todas as vacinas, isto é, qualquer vacina deve ser administradas em ambientes que disponham de pessoal e equipamento para o rápido reconhecimento e tratamento de anafilaxia.
4. Reação alérgica grave anterior à vacina influenza, independentemente do componente que se suspeite ser responsável por ela, é contraindicação de dose subsequente.

Cabe salientar que essas novas recomendações não se aplicam à vacina febre amarela, que continuam iguais às brasileiras, citadas anteriormente.

Bibliografia

- American Academy of Pediatrics. Active immunization. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. APA. 2012:51-2.
- CDC. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) – United States, 2012-13 influenza seasons. MMWR. 2012;61:613-21.
- Erlewy-Lajeunesse M, Lucas JSA, Warner JO. Influenza immunization in egg allergy: an update for the 2011-2012 seasons. Clin Exp Allergy. 2011;41:1367-40.
- Gruenberg DA, Shaker MS. An update on influenza vaccination in patients with egg allergy. Curr Opin Pediatr. 2011;23:566-72.



Esquemas de utilização de vacinas pneumocócicas conjugadas: existe equivalência?

Eitan N. Berezin

A Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a inclusão de vacinas pneumocócicas conjugadas (VPC) na infância nos programas de imunização em todo o mundo, em particular naqueles países com alta taxa de mortalidade infantil. A vacina pneumocócica deve ser utilizada como complementar a outras medidas de controle da pneumonia, tais como manejo adequado, promoção de aleitamento materno nos primeiros seis meses de vida e redução de fatores de risco conhecidos, como poluentes domésticos e uso de tabaco.

A utilização da vacina pneumocócica conjugada 7-valente (VPC-7V) se iniciou nos Estados Unidos a partir de fevereiro de 2000, com seu licenciamento. Estudos randomizados placebo-controlados usando o esquema 3 + 1, composto de três doses na imunização primária (aos 2, 4 e 6 meses) e uma dose de reforço entre 12 e 15 meses, demonstraram segurança e eficácia. Essa vacina demonstrou

ser efetiva na proteção de infecções invasivas e não invasivas em crianças.

Entretanto, diversos países, como Reino Unido, Noruega, Canadá e Uruguai, implementaram um esquema 2 + 1, composto de duas doses na imunização primária (aos 2 e 4 meses) e uma dose de reforço entre 12 e 15 meses. Nos países que utilizaram esse esquema de imunização, houve comprovação de redução de doença invasiva, apesar de não existirem estudos randomizados de eficácia comparando os dois esquemas. Em um estudo caso-controle realizado nos Estados Unidos, o esquema 2 + 1 se mostrou menos protetor contra pneumonia da comunidade, quando comparado com um esquema utilizando o esquema 3 + 1.

Uma revisão sistemática foi feita incluindo estudos de avaliação de imunogenicidade (níveis de anticorpos maiores do que 0,35 µg/mL) comparando os dois esquemas. As diferenças foram mais importantes para os sorotipos 6B e 23F, e para o sorotipo 6B, atingiram mais de 40%. Apesar da demonstração de menor imunogenicidade para o sorotipo 6B, o esquema 2 + 1 persistiu sendo utilizado, e um estudo proveniente do Reino Unido comparando o período após a utilização da vacina com o período anterior à sua utilização mostrou redução de número de infecções, inclusive pelos sorotipos 6B e 23F, mesmo sendo estes os sorotipos que mostravam menor imunogenicidade nos estudos anteriores. Portanto, na prática, essa redução de imunogenicidade não refletiu menor efetividade. Esses resultados foram reproduzidos em outros países, como Noruega, Irlanda, Bélgica e Uruguai. Os estudos na Noruega demonstraram também imunidade de rebanho com o esquema 2 + 1.

Um esquema alternativo de imunização é utilizado na Austrália usando o esquema 3 + 0 composto de três doses na imunização primária (aos 2, 4 e 6 meses) sem dose de reforço. Esse esquema também mostrou boa efetividade com redução de infecções pneumocócicas na população imunizada e também com proteção de rebanho.

Após alguns anos, ficou evidente a necessidade de vacinas com maior número de sorotipos, visto o aumento da importância das infecções por sorotipos não incluídas na vacina 7-valente. Com isso surgiram a 10-valente e a 13-valente, que são hoje as vacinas conjugadas disponíveis no mundo. A vacina 13-valente surgiu com o acréscimo de seis outros sorotipos à vacina 7-valente mantendo-se a mesma proteína carreadora (CRM-197). A vacina 10-valente é combinada a três proteínas carreadoras diferentes. As duas vacinas têm perfis de segurança comparáveis e eficácia para os sorotipos incluídos nestas. A escolha de uma dessas vacinas conjugadas depende de fatores como os sorotipos prevalentes nos grupos-alvo identificados localmente e a vacina ser custo-efetiva.

Com a inclusão da vacina 13-valente houve demonstração de efetividade com redução das doenças causadas pelos sorotipos adicionais incluídos na vacina 13-valente utilizando-se tanto o esquema 3 + 1 quanto o 2 + 1.

Em relação à vacina 10-valente, os estudos de imunogenicidade com o esquema 2 + 1 não demonstraram diferenças importantes quando confrontados com o esquema 3 + 1. Isso deve-se ao fato de a imunogenicidade para o sorotipo 6B já ser inferior àquela alcançada com a vacina 7-valente. Para avaliar a efetividade da vacina 10-valente, nos esquemas 2 + 1 ou 3 + 1, foi realizado um estudo na Finlândia randomizado utilizando os dois esquemas de

vacinação, a efetividade para infecções invasivas utilizando-se o esquema 2 + 1 foi de 92%, com o uso do esquema 3 + 1 a efetividade foi de 100%.

Concluindo, as vacinas pneumocócicas em uso atual são seguras e eficazes, além de protegerem para maior número de sorotipos, comparando-se com a vacina 7-valente, e representam grande progresso na luta contra as doenças infecciosas.

A OMS recomenda a aplicação da vacina pneumocócica conjugada em todos os países do mundo, especialmente nos mais pobres, e sugere, preferencialmente, o esquema 2 + 1 ou 3 + 0 por ser de menor custo e de efetividade similar.

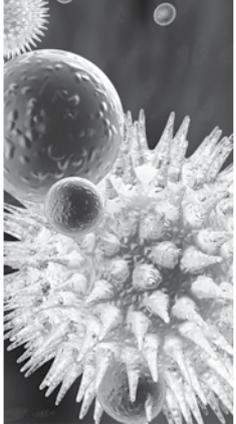
Bibliografia

- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19(3):187-95.
- Goldblatt D, Southern J, Ashton L, Andrews N, Woodgate S, Burbidge P, et al. Immunogenicity of a reduced schedule of pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and correlates of protection for serotype 6B in the United Kingdom. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29(5):401-5.
- Meeting Report - Pneumococcal vaccines WHO position paper-2012. *Wkly Epidemiol Rec.* 2012;87:129-44.
- Pelton SI, Weycker D, Klein JO, Strutton D, Ciuryla V, Oster G. 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine and lower respiratory tract infections: effectiveness of a 2-dose versus 3-dose primary series. *Vaccine.* 2010;28(6):1575-82.
- Rückinger S, Dagan R, Albers L, Schönberger K, Von Kries R. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines in infants after two or three primary vaccinations: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2011;29:9600-6.

Esquemas de utilização de vacinas pneumocócicas conjugadas: existe equivalência?

Scott P, Rutjes AW, Bermetz L, Robert N, Scott S, Lourenço T, et al. Comparing pneumococcal conjugate vaccine schedules based on 3 and 2 primary doses: Systematic review and meta-analysis *Vaccine*. 2011;29:9711-21.

Silfverdal SA, Høgh B, Bergsaker MR, Skerlikova H, Lommel P, Borys D, et al. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28(10):e276-82.



Varicela: qual é a melhor idade para a segunda dose? Considerar dose aos 9 meses?

Juarez Cunha

Iniciamos a discussão com a pergunta que, em meu ponto de vista, é a mais controversa: qual é a melhor idade para aplicar a segunda dose da vacina varicela?

Algumas características do vírus e da doença

- Herpes-vírus DNA.
- A infecção primária resulta em varicela e a recorrente em zóster.
- Reservatório exclusivo humano.
- Transmissão: por contato e via aérea.
- Sazonalidade: inverno e primavera.
- Contágio: um a dois dias antes e quatro a cinco após início do *rash*. O tempo pode ser maior em imunocomprometidos.
- Incubação: 10 a 21 dias.

- Complicações: infecções bacterianas nas lesões de pele, pneumonia (15% adultos), manifestações neurológicas (por exemplo, encefalite), síndrome de Reye, doença congênita e óbito.
- Grupos de risco: > 15 anos, < 1 ano, imunodeprimidos, recém-nascido de mãe com *rash* cinco dias antes ou dois dias depois do parto.
- Principal idade de ocorrência de varicela no Brasil é até os 4 anos.

Soroprevalência

No Brasil, estima-se que ao redor de 90% da população já seja imune à doença, porém 57% das crianças de 1 a 5 anos de idade de famílias com melhor padrão socioeconômico são suscetíveis. Segundo critérios do Ministério da Saúde não é doença de notificação compulsória.

Custo-efetividade da vacina

Evidências observadas nos países que implantaram a vacinação universal contra varicela em crianças demonstram dramática redução da carga da doença, reforçando a posição da Organização Mundial da Saúde (OMS) que, já em 1998, recomendava:

O uso rotineiro da vacina em crianças deveria ser considerado:

- Quando a doença for um problema de saúde pública e socioeconômico.
- Onde a vacina for acessível.
- Quando for possível alcançar altas e sustentadas coberturas vacinais, de 85% a 90%.

Varicela: qual é a melhor idade para a segunda dose? Considerar dose aos 9 meses?

A instituição de um programa de vacinação universal no Brasil, com esquema de uma dose, poderia prevenir anualmente 74.422.058 casos e 2.905 óbitos. Os modelos matemáticos mostram que a inclusão da vacina no calendário do Programa Nacional de Imunizações (PNI) seria custo-efetiva, porém salientam que dependeria do preço da vacina e do número de doses.

Característica da vacina

Vacina de vírus vivos atenuado, derivado da cepa Oka.

Anticorpos são detectáveis em 97% das crianças de 12 meses a 12 anos de idade, após uma dose, e em 99%, nas acima de 13 anos, após duas doses. É relatada eficácia por dez anos em 94% das crianças que receberam uma dose e em 98% daquelas que receberam duas doses. As vacinas são efetivas em 70% a 90% contra qualquer apresentação da doença e em 95% a 100% das formas graves.

Eventos adversos mais comuns são os locais: dor, edema e rubor. *Rash* (3% a 5%) e febre podem ocorrer. Eventos graves são raros.

Existe em apresentação isolada ou em combinação com sarampo, rubéola e caxumba (quádrupla viral – SCRV).

Utilização da vacina

Nos Estados Unidos:

- Em 1995, foi recomendada em dose única para crianças com 12 a 18 meses de idade e *catch-up* nos suscetíveis e 19 meses a 12 anos. Naqueles com idade ≥ 13 anos e comunicantes de alto risco é recomendada em duas doses.
- Em 1999, a recomendação foi ampliada para escolares suscetíveis e HIV-assintomáticos. Além disso, foi sugerido

seu uso para: controle de surtos, na pós-exposição (79% de possibilidade de proteção se administrada em até cinco dias) e para adolescentes e adultos em risco de exposição/transmissão.

- Em 2006, ficou demonstrado o sucesso da estratégia utilizada até então, sendo também evidenciada a imunidade de rebanho. Nessa mesma época, surtos da doença começaram a ser relatados, atingindo mesmo crianças já vacinadas.
- A partir de 2007 passa a ser recomendada em duas doses para todas as idades.

Falha vacinal secundária (*breakthrough*)

Quadro que por definição ocorre após 42 dias da vacinação. É mais leve, porém contagiosa, de duração mais curta, sem sinais sistêmicos e raras complicações. Ocorrem menos de 50 lesões, maculopapulares, às vezes difíceis de identificar; 30% das crianças que apresentam falha secundária podem desenvolver uma doença semelhante à varicela primária leve.

Fatores de risco para a falha vacinal secundária são: vacina aplicada em crianças menores de 15 meses de idade, intervalo menor do que 28 dias com a vacina tríplice viral, tempo decorrido após vacinação maior que cinco anos, uso de corticosteroide oral após a vacinação, exposição domiciliar à doença e presença de eczema.

A aplicação de duas doses diminui a possibilidade de doença secundária em 3,3 vezes.

Recomendação atual da vacina nos Estados Unidos

A primeira dose entre 12 e 15 meses de idade e a segunda entre 4 e 6 anos. A faixa etária para a segunda dose da vacina foi definida por: conveniência, possibilidade de utilizar a SCRv e a epidemiologia da doença que, como consequência do uso universal da vacina, apresentou deslocamento da faixa etária de maior ocorrência para os 9 a 11 anos.

O intervalo mínimo entre as doses em crianças, menores de 13 anos, é de três meses (um mês se necessário) e nos maiores de 13 anos é preconizado um intervalo de um mês entre as doses.

Segundo Shapiro (2011), a efetividade de duas doses da vacina varicela nos primeiros 2,5 anos após a nova recomendação do Comitê de Assessoramento em Práticas de Imunização do Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos (ACIP) foi de 98,3% [nível de confiança de 95% (IC): 83,5%-100%; $p < 0,001$]. A chance de desenvolvimento de varicela foi 95% menor para crianças que receberam duas doses em comparação com aquelas que receberam uma só dose. Mantém-se a controvérsia se a efetividade subótima de uma dose da vacina varicela é devida à falha primária, à imunidade diminuída ou a ambas. Seja qual for a causa, no entanto, a avaliação inicial indica que a administração de duas doses de vacina foi altamente efetiva na prevenção de varicela, devendo ser monitorada ao longo do tempo.

Importância da segunda dose: previne a varicela, a transmissão contínua do vírus e reduz o risco de herpes-zóster, pela diminuição da infecção latente de tipo selvagem com vírus varicela-zóster.

Os efeitos da política de duas doses nos Estados Unidos terão também importante implicação para os programas nacionais de imunização de outros países que usam ou planejam usar a vacina.

Qual seria a melhor idade para a segunda dose da vacina varicela?

Bonanni *et al.* (2009), do Working Against Varicella in Europe (WAVE), analisando a estratégia de vacinação contra varicela a ser utilizada na Europa, sugerem:

Esquema acelerado: dose 1 entre 11 e 23 meses e dose 2 entre 12 e 24 meses de idade

Pelo menos um mês de intervalo entre as doses. Esse esquema aumenta a adesão e a cobertura vaciniais, e se houver falha primária a criança não ficará desprotegida por 2 a 12 anos.

Esquema standard: dose 1 entre 12 e 24 meses e dose 2 entre 3 e 7 anos de idade

Um intervalo de um a seis anos entre as doses. Uma robusta resposta imune é obtida com a segunda dose aos 5 a 6 anos. Há risco de falha secundária durante esse longo intervalo entre as doses, podendo resultar em surtos em comunidades fechadas como creches e escolas e casos em adolescentes e adultos suscetíveis.

Esquema longo: dose 1 entre 12 e 18 meses e dose 2 entre 8 e 13 anos de idade

Um intervalo de 7 a 12 anos entre as doses. Reduz o risco de perda da imunidade aos antígenos da vacina resultando em infecção

Varicela: qual é a melhor idade para a segunda dose? Considerar dose aos 9 meses?

em adolescentes e adultos, quando a doença pode ser mais grave. Risco de falha secundária entre as doses, podendo dificultar a eliminação da varicela.

No Brasil, qual é a melhor idade para a segunda dose da vacina da varicela?

Considerando que:

- A varicela é uma doença com alta prevalência e tem carga importante.
- A vacina ainda não foi incluída no calendário de rotina do Programa Nacional de Imunização.
- A vacina está disponível somente nas clínicas privadas de vacinação, nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) (para situações especiais) e em algumas cidades ou outras situações especiais.
- O esquema de proteção oferecido atualmente é individual, atingindo pequena parcela da população, mesmo naqueles com maior poder aquisitivo (não indicação médica, percepção errônea doença leve).

A melhor opção no momento parece ser:

Esquema acelerado, dose 1 entre 11 e 23 meses e dose 2 entre 12 e 24 meses de idade

Dúvidas: como ficará a proteção no futuro? Serão necessárias doses de reforço?

O calendário de vacinação da criança 2012-2013 recomendado pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) coloca a primeira dose da varicela aos 12 meses e a segunda entre os 2 e 4

anos. Salientamos que desde 2006 a SBIm vem recomendando, em seu calendário da criança, duas doses da vacina. Já o calendário da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) 2011-2012 recomenda a primeira dose aos 12 meses e a segunda entre os 4 e 6 anos.

Varicela: considerar dose da vacina aos 9 meses?

Sabe-se que a varicela em crianças menores de 1 ano pode ser mais grave e apresentar mais complicações. Por outro lado, por interferência de anticorpos maternos, é observada melhor resposta para as vacinas sarampo, rubéola, caxumba e varicela quando aplicadas após os 12 meses de idade. E, como já exposto anteriormente, aplicar a vacina antes dos 15 meses pode aumentar os riscos de falha secundária em até três vezes.

Existem poucos estudos na literatura com a utilização da vacina varicela antes de 1 ano de idade.

Estudo publicado no *South African Medical Journal* mostra que a maioria das crianças sul-africanas, na idade de 9 a 12 meses, eram soronegativas para varicela, sugerindo perda dos anticorpos maternos passivos (relatada a imunidade entre os adultos de 90%). A vacina foi bem tolerada e apresentou boa resposta imune.

Estudo publicado no *Pediatrics International* com crianças turcas de 9 a 12 meses mostrou que somente 3,7% tinham anticorpos contra varicela, portanto a maioria era suscetível.

Varicela: qual é a melhor idade para a segunda dose? Considerar dose aos 9 meses?

Nesses estudos, foi observada soroconversão de 97,1% e a vacina se mostrou segura, apesar de ter ocorrido maior frequência de eventos adversos.

Vesikari, em publicação recente (2012), avaliou a imunogenicidade e a segurança de um esquema de duas doses da vacina SCRIV, com intervalo de três meses entre elas, administradas em lactentes saudáveis com idade acima de 9 meses. A taxa de resposta ao sarampo pós-dose 1 aumentou com a idade de 73% para 88% e 90% aos 9, 11 e 12 meses, respectivamente. Para caxumba, rubéola e varicela, as taxas de resposta não foram diferentes após a dose 1 (> 95%) ou dose 2 (> 99%), independentemente de quando a dose 1 foi administrada, aos 9, 11 ou 12 meses de idade. Concluindo que a idade de administração da dose 1 (esquema de duas doses) de SCRIV pode ser diminuída para 11 meses, mas a segunda dose deve ser logo aplicada, com um intervalo de três meses. Ressalta-se ainda que a dose 1 pode ser administrada aos 9 meses se a proteção precoce for necessária.

No Brasil, uma das vacinas licenciadas é liberada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para utilização em crianças a partir dos 9 meses de idade (GSK).

Então, respondendo à pergunta: podemos considerar o uso da vacina da varicela aos 9 meses?

Sim, a vacina varicela pode ser recomendada em crianças a partir dos 9 meses, porém parece ser mais prudente utilizá-la nessa idade somente em caso de necessidade (risco/exposição à doença). E quando for aplicada dessa forma sugere-se administrar precocemente uma segunda dose, com o intervalo mínimo de três meses entre as doses.

Dúvidas: como ficará a proteção a longo prazo? Serão necessárias outras doses? Como se comportarão os casos de falha secundária?

Bibliografia

- Amaku M. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2009;104(6):897-900.
- American Academy of Pediatrics. Red Book 2009: Report of the Committee on Infectious Diseases. Pickering LK, editor. 28th ed. Elk Grove Village, IL: AAP; 2009.
- Arvin AM. Varicella-zoster virus. Clin Microb Rev. 1996;9(3):361-81.
- Associação Brasileira de Imunizações. Calendários de vacinação. Disponível em: www.svim.org.br [Acesso em 27 set 2012].
- Bonanni P, Breuer J, Gershon A, Gershon M, Hryniewicz W, Papaevangelou V, et al. Varicella vaccination in Europe, taking the practical approach. BMC Medicine. 2009;7:26.
- Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 104, de 25 de janeiro de 2011. Diário Oficial da União. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/portaria_104_26_2011_dnc.pdf [Acesso em 27 set 2011].
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Pink Book. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, editors. 12th ed. Washington DC: Public Health Foundation; 2011.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Varicella. MMWR. 2007; 56(No. RR-4).
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years - United States, 2012. MMWR. 2012;61(5).
- Chaves SS, Haber P, Walton K, Wise RP, Izurieta HS, Schmid DS, Seward JF. Safety of varicella vaccine after licensure in the United States: experience from reports to the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1995-2005. J Infect Dis. 2008;197(Supl 2):S170-7.

Varicela: qual é a melhor idade para a segunda dose? Considerar dose aos 9 meses?

- Clemens AS, Azevedo T, Fonseca JC, Silva AC, Silveira TR, Clemens R. Seroepidemiology of varicella in Brazil – results of a prospective cross-sectional study. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75(6):433-41.
- Dinelli MI. Immune status and risk perception of acquisition of vaccine preventable diseases among health care workers. *Am J Infect Control*. 2009;37(10):858-60.
- Kanra G. Safety and immunogenicity of live attenuated varicella vaccine in 9 months children. *Pediatr Int*. 2000;42(6):674-7.
- Kupek E. Impact of vaccination against varicella on the reduction of the disease incidence in children and adolescents from Florianópolis. *Brazil Pediatr (Rio J)*. 2009;85(4):365-8.
- Kuter B, Matthews H, Shinefield H, Black S, Dennehy P, Watson B, et al.; Study Group for Varivax. Ten year follow-up of healthy children who received one or two injections of varicella vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(2):132-7.
- Marshall GS. Manual das vacinas: um guia prático para os médicos. 3ª ed. Lomas de Chapultepec: Intersistemas; 2011.
- Ramkissoon A. Immunogenicity and safety of a live attenuated varicella vaccine in healthy indian children aged 9-24 months. *S Afr Med J*. 1995;85:1295-8.
- Reis AD, et al. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2003; 36(3).
- Royal College of Paediatrics and Child Health. Sharland M, editor. Manual of childhood infections: The Blue Book. Oxford University Press Inc., New York: The Royal College of Paediatrics and Child Health; 2011.
- Santo AH. Chickenpox-related mortality trends in the state of São Paulo, Brazil, 1985-2004: a multiple cause approach. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;22(2):132-40.
- Santos MC. Varicella Pneumonia in an Adult. *N Engl J Med*. 2010;362:1227.
- Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *JAMA*. 2004;292:704-8.

Shapiro ED, Vazquez M, Esposito D, Holabird N, Steinberg SP, Dziura J, et al. Effectiveness of 2 Doses of Varicella Vaccine in Children. *JID*. 2011;203:312-5.

Siedler Euro Surveill. 2010;15(13):pii=19530, Wiese-Posselt Euro Surveill. 2010;15(16):pii=19548;Siedler ESPID 2012 poster 769.

Valentim J. Cost-effectiveness analysis of universal childhood vaccination against varicella in Brazil. *Vaccine*. 2008;26(49):6281-91.

Vesikari T. Immunogenicity and safety of a two-dose regimen of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad®) in infants from 9 months of age. *Vaccine*. 2012;30(20):3082-9.

WOH. World Health Organization: The WHO position paper on varicella vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*. 1998;73:241-8.



DTPa ou dTpa em crianças de 4 a 6 anos?

Silvia Bardella Marano

Introdução

Muitos fatores influenciam a escolha das vacinas em pré-escolares.

A necessidade de reforços contra difteria, tétano e coqueluche entre 4 e 6 anos de idade, de acordo com os calendários recomendados no Brasil pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), e a existência de diferentes produtos licenciados para a imunização contra essas doenças criam ponderações sobre qual produto oferece melhores benefícios em relação à imunogenicidade e à reatogenicidade nessa faixa etária.

Sabe-se que quando se deseja manter altos índices de coberturas vacinais e melhorar a adesão da população é muito importante utilizar vacinas com ótimo perfil de segurança e eficácia e com o mínimo de eventos adversos.

A proposta desta revisão foi procurar determinar se as três vacinas tríplexes acelulares do tipo adulto, licenciadas em nosso país (Adacel-Quadra[®], Refortrix[®]

e Refortrix[®] IPV), e que contêm quantidades menores de componentes imunogênicos para *Bordetella pertussis* e toxina diftérica, podem reduzir reações locais e sistêmicas sem prejuízo da imunogenicidade, especialmente quando comparadas às tríplexes infantis acelulares (Pertacel[®], Infanrix[®] e Tetraxim[®]) que contêm uma quantidade maior desses componentes.

Histórico

A imunização contra coqueluche foi implantada paulatinamente no mundo a partir do final da década de 1940, empregando uma vacina com bactérias inteiras mortas e permitindo o início do controle da doença.

No entanto, em decorrência da necessidade de uma vacina tão eficaz quanto a tradicionalmente usada, mas que apresentasse melhor perfil de tolerabilidade, foram desenvolvidas as vacinas acelulares.

As vacinas tríplexes de células inteiras (DTPw) são constituídas pela suspensão de *B. pertussis* inativada pela formalina. As vacinas acelulares contêm muito menos endotoxinas, são constituídas apenas por alguns componentes de *B. pertussis* altamente purificados e com concentração proteica de cada um dos componentes especificamente definidos. No caso da tríplex acelular tipo adulto, há também menor quantidade do componente toxina diftérica.

A tríplex infantil acelular (DTpa) foi desenvolvida na década de 1980 para atender às necessidades de uma vacina menos reatogênica em meio a um importante movimento mundial, especialmente na Europa, nos Estados Unidos e no Japão, correlacionando o uso da tríplex bacteriana de células inteiras com graves eventos adversos.

Importante lembrar que no Canadá e nos Estados Unidos, após a introdução das vacinas acelulares no calendário de rotina, os episódios de convulsão e a síndrome hipotônica hiporresponsiva associados à vacina coqueluche diminuíram até 80%.

A proteção induzida pela doença e pelas vacinas parece ser multifatorial, envolvendo imunidade humoral, celular e de mucosas, o que dificulta a avaliação da proteção a longo prazo.

Níveis elevados de eficácia têm sido obtidos, tanto com a vacina coqueluche de células inteiras quanto com a vacina acelular e, embora as vacinas acelulares pareçam suscitar imunidade celular mais longa que a imunidade humoral, elas também não conferem imunidade permanente a exemplo do que ocorre com a doença natural.

Variações na epidemiologia da doença, com ciclos de alta e baixa endemicidades, podem modificar a exposição dos indivíduos à *B. pertussis*, influenciando a persistência da imunidade a longo prazo.

Discussão

Nos últimos anos, vários países desenvolvidos estão substituindo as vacinas de células inteiras pelas acelulares nos reforços de 4 a 6 anos. O Brasil é um dos poucos países que ainda utiliza a vacina de células inteiras em seu esquema básico e no reforço dessa faixa etária no PNI.

Já no setor privado, com o licenciamento da vacina tríplice acelular infantil e recentemente da tríplice acelular adulto para crianças acima de 3 a 4 anos de idade, novos horizontes se abrem em relação à redução de efeitos locais e sistêmicos.

Todos os produtos licenciados como dTpa no Brasil (Tabelas 1 e 2) induzem significativo aumento nos títulos de anticorpos

contra coqueluche, difteria e tétano e parecem ser bem tolerados. Eventos adversos relatados nos estudos com essas vacinas mostraram reações leves, como dor no local da aplicação, febre, cefaleia, fadiga e sintomas gastrintestinais.

Há grande variação de formulações para as vacinas tríplices bacterianas acelulares, diferenças entre o modo de inativação das toxinas e de purificação, uso de diferentes adjuvantes e excipientes, diferente número de antígenos, quantidade de toxinas, entre outras.

As quantificações dos níveis de anticorpos associados à imunidade e à proteção clínica não são padronizadas e, muitas vezes, pode haver dificuldade em se estabelecer o melhor correlato de proteção.

São muitas as discussões em relação à quantidade de componentes de *B. pertussis* necessária à indução da proteção e a quantidade mínima de componentes que uma vacina acelular deva conter. Como não existem correlatos de proteção para coqueluche e não há um estudo que compare todas as vacinas, não é possível estabelecer essa superioridade.

Em linhas gerais, pode-se concluir que todas as vacinas acelulares atualmente comercializadas possuem bom perfil de eficácia e a intercambialidade entre elas não compromete a resposta imune aos antígenos presentes na vacina primeiramente utilizada.

Dados de literatura permitem delinear as seguintes conclusões sobre a variável “tipo de componentes” incluídas na vacina:

- A toxina *pertussis* (PT) é essencial para a eficácia da vacina coqueluche e está presente em todas as vacinas.
- A adição de hemaglutinina filamentosa (FHA) melhora a eficácia da vacina do componente PT.

- Em alguns artigos, a pertactina (PRN) demonstrou papel importante no desenvolvimento da imunidade e vacinas com os três componentes demonstram imunogenicidade em 83% das crianças vacinadas para proteção do quadro clássico de coqueluche.
- Os aglutinógenos fimbriais (FIM) também foram correlacionados com proteção e demonstraram incrementar a proteção contra coqueluche, especialmente contra quadros leves e atípicos.

Na proteção contra coqueluche clássica, a vacina de cinco componentes demonstrou proteção de 85%, e contra qualquer caso de tosse, 78%.

Tanto a DTPa quanto a dTpa são adsorvidas em sais de alumínio como adjuvante, visando à potencialização da resposta imune.

Nos trabalhos avaliados, a análise da imunidade contra coqueluche pelas vacinas acelulares constituiu importante parâmetro de eficácia no comparativo.

Para avaliar a resposta imunológica utilizou-se a presença de anticorpos contra tétano, difteria e coqueluche, especialmente as frações FHA e PRN que pertencem ao grupo das adesinas, responsáveis pela forte resposta anticórpica sistêmica e de mucosas, e a PT que pertence ao grupo das toxinas e também é importante fator de virulência, sendo um componente fundamental na produção das vacinas acelulares.

Análise dos estudos

Os estudos que foram apresentados avaliaram crianças entre 4 e 6 anos de idade que haviam completado a série primária de

Tabela 1. Diferentes vacinas acelulares disponíveis no mercado brasileiro, nome comercial, diferenças na composição e idade para a qual estão licenciadas no Brasil

Vacinas acelulares contendo difteria, tétano e <i>pertussis</i>	Nome comercial	Idade de licenciamento – Brasil
DTPa	Pertacel® – Sanofi (5 Ag <i>pertussis</i> : PT, FHA, PRN, FIM 1 e FIM 3)	2m-7a
	Infanrix® – GSK (3 Ag <i>pertussis</i> : PT, FHA, PRN)	2m-6a
DPTa + IPV + Hib	Pediacel® – Sanofi (5 Ag <i>pertussis</i>)	2m-6a11m29d
	Infanrix® + IPV + Hib – GSK (3 Ag <i>pertussis</i> : PT, FHA, PRN)	2m-3a
DPTa + IPV + Hib + Hep B	Infanrix® hexa – GSK (3 Ag <i>pertussis</i> : PT, FHA, PRN)	2m-2a
DTPa + IPV	Tetraxim® – Sanofi (2 Ag <i>pertussis</i> : PT, FHA)	5a-13a
dTpa + IPV	Adacel-Quadra® – Sanofi (5 Ag <i>pertussis</i> : PT, FHA, PRN, FIM 2 e FIM 3)	A partir de 3a
	Refortrix® IPV – GSK (3 Ag <i>pertussis</i> : PT, FHA, PRN)	A partir de 4a
dTpa	Refortrix® – GSK (3 Ag <i>pertussis</i> : PT, FHA, PRN)	A partir de 4a

PT = toxina *pertussis*; FHA = hemaglutinina filamentosa; PRN = pertactina; FIM = aglutinógenos fimbriais; m = meses; a = anos; d = dias.

Tabela 2. Diferentes formulações de triplices bacterianas, nomes comerciais, quantidade de antígenos e laboratórios produtores.

FABRICANTE	Sanofi DTPa	Sanofi DTPa + IPV	Sanofi DTPa + IPV + Hib	GSK DTPa + IPV + Hib	GSK DTPa + IPV + Hib + HepB	GSK dTpa	GSK dTpa + IPV	Sanofi dTpa + IPV
Nome comercial	Pertacel®	TetraXim®	Pediacel®	Infanrix® penta	Infanrix® hexa	Refortrix®	Refortrix® IPV	Adacel-Quadra®
PT (µg)	10	25	20	25	25	8	8	2,5
FHA (µg)	5	25	20	25	25	8	8	5
PRN (µg)	3	-	3	8	8	2,5	2,5	3
FIM 2+3 (µg)	5	-	5	-	-	-	-	5
Tox. Dift.	> 30U I	> 30U I	15 Lf	25 Lf	25 Lf	2,5 Lf	2,5 Lf	2 Lf
Tox. Tetan.	> 40 U	> 40 U	5 Lf	10 Lf	10 Lf	5 Lf	5 Lf	5 Lf
Hib (µg)	-	-	10	10	10	-	-	-
Pólio (D-Ag-U)								
1	-	40	40	40	40		40	40
2	-	8	8	8	8		8	8
3	-	32	32	32	32		32	32
Hepatite B (mg rec.)	-	-	-	-	10	-	-	-

imunização com DTPw ou DTPa e estavam recebendo a quinta dose (segundo reforço) com DTPa ou dTpa.

Em um dos primeiros trabalhos publicados sobre análise comparativa da imunogenicidade e da reatogenicidade (Dagan *et al.*, 1999) realizado em Israel, foram analisadas 226 crianças entre 4 e 6 anos de idade, que estavam recebendo o reforço, divididas em três grupos assim distribuídos: DTPa, dTpa e “dTpa experimental”.

O resultado mostrou que 98,7% a 100% dos que receberam tanto DTPa quanto dTpa apresentavam Ac contra os três tipos de Ag contra *pertussis* (PT, FHA, PRN), soroproteção igual contra difteria e tétano, sendo que o “produto experimental” apresentou concentrações inferiores de anticorpos para os três componentes da vacina.

No grupo que recebeu dTpa, os sintomas locais foram leves ou moderados em mais de 90% dos casos.

Outro importante estudo realizado no Reino Unido comparou o uso da DTPa-IPV (com dois tipos de Ag contra coqueluche) com a dTpa-IPV e a dTp-OPV (ambas com cinco tipos de Ag contra coqueluche).

Os resultados mostram níveis de anticorpos soroprotetores para difteria e tétano comparáveis entre DTPa e dTpa. Os níveis de anticorpos para *pertussis* na vacina com dois componentes foram menores que nas vacinas com cinco componentes, mesmo com quantidades de PT (25 µg) dez vezes maior e de FHA (25 µg) cinco vezes maior que a dTpa produzida pelo mesmo laboratório. Para a pólio, a soroproteção da OPV foi inferior à IPV. As reações locais e sistêmicas foram semelhantes nos três grupos.

Em um trabalho realizado no Canadá, foram analisadas as reações adversas locais e gerais entre DTPa *versus* dTpa em

crianças de 4 a 5,5 anos de idade após 48 horas e sorologia após quatro semanas. Como conclusão observou-se que as reações locais e sistêmicas foram menos intensas no grupo que recebeu dTpa como reforço e que, embora a resposta sorológica após dTpa tenha sido levemente menor que a DTPa, ainda assim foi satisfatória, não tendo essa diferença significância estatística.

Outro trabalho comparativo sobre reatogenicidade e imunogenicidade entre DTPa-IPV e dTpa-IPV, realizado no Canadá, analisou crianças entre 4 e 6 anos de idade 30 minutos, 14 dias e 6 semanas após o reforço. As conclusões do estudo mostraram que 100% das crianças tiveram níveis protetores contra difteria e tétano cerca de quatro a seis semanas após o reforço e que a maioria das crianças apresentou aumento de até quatro vezes nos níveis de anticorpos contra *pertussis* tanto com a DTPa quanto com a dTpa. Com relação aos efeitos adversos foram observadas reações locais e sistêmicas significativamente menos intensas para eritema, edema, dor e febre nas crianças que receberam dTpa.

Assim sendo, nos estudos apresentados observou-se:

- Soroproteção semelhante para difteria, tétano e coqueluche ao se compararem DTPa e dTpa em crianças entre 4 e 6 anos de idade.
- Imunogenicidade semelhante para poliomielite entre as vacinas DTPa-IPV e dTpa-IPV para a mesma faixa etária
- Como a análise da imunidade contra coqueluche nas vacinas acelulares constitui importante parâmetro de eficácia no comparativo entre vacinas, o maior número de componentes imunogênicos para *pertussis* nas vacinas dTpa-IPV (GSK, três; e Sanofi, cinco) parece determinar melhor resposta imunogênica em comparação com a DTPa-IPV (Sanofi, dois antígenos) em diversos estudos.

- Segurança e baixa frequência de reações locais e sistêmicas com o uso da dTpa *versus* DTPa, sendo que nenhuma reação adversa grave foi observada nos trabalhos avaliados.
- Observar que o licenciamento em bula pode diferir entre produtos de composição semelhante podendo acarretar dificuldades éticas e de prescrição, especialmente porque a vacina é conhecida em sua nomenclatura como tríplice bacteriana do tipo adulto, o que pode suscitar a necessidade de esclarecimento adequado ao paciente e ao médico prescritor na hora da administração.

Conclusões

Considerando-se os dados dos trabalhos analisados pode-se concluir que as vacinas dTpa licenciadas e disponíveis atualmente no Brasil (Refortrix[®], Refortrix[®] IPV e Adacel-Quadra[®]) são seguras, muito bem toleradas, suficientemente imunogênicas e que dispõem de maior número de componentes antigênicos contra coqueluche do que a DTPa-IPV (Tetraxim[®]), o que parece determinar melhor resposta antigênica em diversos estudos, representando excelente opção de reforço.

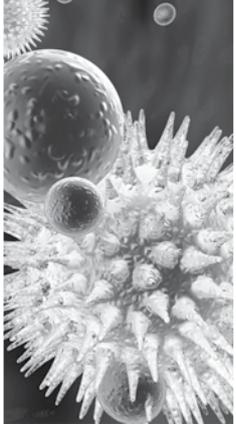
A disponibilidade desses produtos para reforços, em crianças a partir de 3-4 anos de idade, é extremamente importante na dinâmica da transmissão da doença e representa, sem dúvida, um avanço incontestável na redução da coqueluche nas diversas faixas etárias.

Bibliografia

- Bose A, Dubey AP, Gandhi D, Pandit A, Raghu MB, Raghupathy P, et al. Safety and reactogenicity of a low dose diphtheria tetanus acellular pertussis vaccine in preschool Indian Children. *Indian Pediatr.* 2007;44(6):421-4.
- Bults M, Kemmeren JM, Van der Mass NA. Adverse events following booster doses of diphtheria, tetanus and acellular pertussis – IPV for 4 year old children in Netherlands. *Vaccine.* 2007;25(29):5272-7.
- Caro JJ, Getsios D, El-Hadi W, Payne K, O'Brien JA. Pertussis immunization of adolescents in the United States: an economic evaluation. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(5 Suppl):S75-82.
- Carvalho AP, Pereira EMC. Vacina acelular contra pertussis para adolescentes. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:3.
- Chapman TM, Goa KL. Reduced antigen combined diphtheria, tetanus acellular pertussis vaccine. *Drugs.* 2003;63(13):1407-13; discussion 1415-6.
- Collins CL, Salt P, McCarthy N, Chantler T, Lane L, Hemme F, et al. Immunogenicity and safety of low dose diphtheria, tetanus and acellular pertussis combination vaccine with either inactivated or oral polio vaccine as preschool booster UK children. *Vaccine.* 2004;22:4262-9.
- Dagan R, Igbaria K, Piglansky L, Chantler T, Lane L, Hemme F, et al. Reactogenicity and Immunogenicity of reduced antigen content diphtheria tetanus acellular pertussis vaccines as a booster in 4-7 year old children primed with diphtheria tetanus whole cell pertussis vaccine before 2 ages of year. *Vaccine.* 1999;17(20-21):2620-7.
- Edelman KJ, He Q, Makinen JP, Haanpera MS, Tran Minh NN, Schuerman L, et al. Pertussis-specific cell-mediated and humoral immunity in adolescents 3 years after booster immunization with acellular pertussis vaccine. *Clin Infect Dis.* 2004;39:179-85.
- Farhat CK, Weckx LY, Carvalho LHFR, Succi RCM. *Imunizações-Fundamentos e Prática.* 5ª ed, São Paulo: Atheneu; 2008.
- Ferrera G, Cuccia M, Mereu, Icardi G, Bona G, Esposito S, et al. Booster vaccination of pre-school children with reduced antigen content diphtheria-tetanus-acelular pertussis inactivated poliovirus vaccine

- co administered with measles, mumps, rubeolla, varicella vaccine: A randomized, controlled trial in children primed according to 2+1 in infancy. *Hum Vaccine Immunother.* 2012;8(3):355-62.
- Halperin SA, Smith B, Russell M, Hasselback P, Guasparini R, Skowronski D, et al. An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine.* 2000;18:1312-9.
- Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. *Clin Infect Dis.* 2002;35:162-7.
- Kosuwon P, Warachit B, Hutagalung Y, Borkird T, Kosalaraksa P, Bock HL, Poovorawan Y. Reactogenicity and immunogenicity of reduced antigen content diphtheria tetanus acellular pertussis vaccine (dTpa) administered as a booster to 4-6 year old children primed with four doses of whole cell pertussis vaccine. *Vaccine.* 2003;21(27-30):4194-200.
- Langley JM, Predy G, Guasparini R, Law B, Diaz-Mitoma F, Whitstitt P, et al. An adolescent –adult formulation tetanus and diphtheria toxoids adsorbed combined with acellular pertussis vaccine has comparable immunogenicity but less reactogenicity in children 4-6 years of age than pediatric formulation acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids adsorbed combined with inactivated poliomyelitis vaccine. *Vaccine.* 2007;25:1121-5.
- Lin TY, Wang YH, Huang YC, Chiu CH, Lin PY, Tang H, et al. Booster vaccination at 6-8 of age with a reduced antigen content dTpa –IPV vaccine is immunogenic and safe after priming with whole cell pertussis vaccine. *Hum vaccine.* 2008;4(1):50-3.
- Meyer CU, Habermehl P, Knuf M, Hooet B, Wolter J, Zepp F. Immunogenicity and reactogenicity of acellular pertussis booster vaccines in children: standart pediatric versus a reduced antigen content formulation. *Hum Vaccin.* 2008;4:203-9.
- Nolan T, Ruff TA, Lambert SB, Buttery J, O'Grady KA, Streeton C, et al. Booster vaccination of toddlers with reduced antigen content diphtheria, tetanus, acellular pertussis vaccine. *Vaccine.* 2009;27(18):2410-3.

- Sänger R, Behre U, Krause KH, Loch HP, Soemantri P, Herrmann D, et al. Booster vaccination and 1 year follow up of 4-8 year old children with reduced antigen content dTpa- IPV vaccine. *Eur J Pediatric*. 2007;166:1229-36.
- Scheifele DW, Halperin SA, Ochinio JJ, Ferguson AC, Skowronski DM. A modified vaccine reduces the rate of large injection site reactions to preschool booster dose of diphtheria tetanus acellular pertussis vaccine: results of a randomized, controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2005 Dec. 24 (12): 1059-66. Erratum in *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(3) 229.
- Simondon F, Preziosi MP, Yam A, Kane CT, Chabirand L, Iteman I, et al. Randomized double-blind trial comparing a two-component acellular to a whole-cell pertussis vaccine in Senegal. *Vaccine*. 1997;15:1606-12.
- Tozzi AE, Rava L, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S; Progetto Pertosse Working Group. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. *Pediatrics*. 2003;112:1069-75.
- Zepp F, Habermehl P, Knuf M, Mannhardt-Laakman W, Howe B, Friedland LR. Immunogenicity of reduced antigen content tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine in adolescents as sixth consecutive dose of acellular pertussis containing vaccine. *Vaccine*. 2007;25(29)5248-52.
- Zhu F, Zhang S, Hou Q, Zhang Y, Xu Y, Ma X, et al. Booster vaccination against pertussis in Chinese children at six years of age using reduced antigen content diphtheria-tetanus acellular pertussis vaccine. *Hum Vaccin*. 2010;6(3).



Indicação de dose suplementar da vacina pneumocócica conjugada: qual é o benefício?

Tania Petraglia

Introdução – A carga da doença

A doença pneumocócica constitui importante causa de morbimortalidade nas faixas etárias que constituem os extremos da vida, impondo altos custos para governos e sociedades.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que, em 2008, das 8,8 milhões de mortes em crianças com menos de 5 anos de idade, em torno de 476 mil tenham sido causadas por doença pneumocócica, sendo que tanto a morbidade quanto a mortalidade foram maiores em países em desenvolvimento.

Em um artigo de revisão sobre a carga anual da doença pneumocócica em crianças com menos de 5 anos de idade, na América Latina e no Caribe, amplas variações foram encontradas, sendo de 98.000 a 1.500.000 o número de casos de pneumonia e igualmente de otite média, assim como de 2.600 a 6.800

casos de meningite, com a estimativa anual de mortes de 12 mil a 28 mil. Com o uso da vacina pneumocócica heptavalente seria possível salvar uma vida a cada 1.100 crianças vacinadas e evitar um caso de doença, incluindo otite média, para cada 13 crianças vacinadas, diminuindo assim a carga da doença na região. A utilização de vacinas com mais sorotipos proporcionaria redução ainda maior da carga da doença.

No Brasil, no ano de 2009, foram notificados 224 casos de meningite por pneumococo em menores de 1 ano, segundo dados do Ministério da Saúde.

Streptococcus pneumoniae

O *Streptococcus pneumoniae* é responsável por doença pneumocócica invasiva, como meningite, pneumonia bacterêmica, seps e bacteremia, além de doença não invasiva, como pneumonia, sinusite e otite média, principalmente.

Existem mais de 90 sorotipos de pneumococo e sua distribuição varia por tipo e gravidade de doença, idade, região geográfica e ao longo do tempo. Apesar de muitos sorotipos, apenas de 6 a 11 sorotipos foram responsáveis por mais de 70% das doenças pneumocócicas invasivas, anteriormente à introdução da vacina pneumocócica heptavalente em 2000.

Dos sorotipos adicionais, em geral, o 1, o 5 e o 7F são importantes na doença pneumocócica invasiva, o sorotipo 3, relacionado à empiema e à otite média, e os sorotipos 6A e 19A, ligados à doença pneumocócica invasiva, à otite média e à resistência bacteriana, principalmente.

O *Streptococcus pneumoniae* pode ser isolado da nasofaringe em 5% a 70% de adultos saudáveis, porém essas taxas caem

Indicação de dose suplementar da vacina pneumocócica conjugada: qual é o benefício?

para apenas 5% a 10% quando estes não convivem com crianças. Em estudantes e em comunidades fechadas, como orfanatos, creches e instalações militares, encontram-se de 27% a 60% de colonização. O estado de portador é importante na disseminação da doença.

O uso indiscriminado de antibióticos pressiona à resistência bacteriana e os sorotipos mais frequentemente ligados à resistência à penicilina são 6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F e 23F.

No Brasil, a prevalência de cepas resistentes à penicilina foi aumentando de forma acentuada e o sorotipo 14, o maior responsável. Um trabalho de prevalência de sorotipos de pneumococo em meningites e resistência à penicilina revelou resistência em 23,6% de amostras, predominantemente em crianças com menos de 2 anos de idade.

Doença pneumocócica em indivíduos com comorbidades

Algumas patologias apresentam risco aumentado para a doença pneumocócica invasiva, como alterações da imunidade, asplenia anatômica e funcional, doenças cardíacas crônicas, pulmonares, hepáticas e renais, assim como fístula líquórica, implante coclear, infecção pelo HIV, entre outras.

Na doença falciforme, o pneumococo é responsável por uma taxa de mortalidade por sepse 350 vezes maior do que em crianças normais, assim como também há maior incidência de doença invasiva pneumocócica em crianças com malformações do sistema nervoso central, anomalias cromossômicas e cardiopatia congênita.

As vacinas pneumocócicas conjugadas e seus sorotipos correspondentes

Vacina pneumocócica 7-valente

Constituída pelos sorotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F e tendo como carreador uma variante não tóxica do toxoide diftérico (CRM 197), foi lançada em 2000, nos Estados Unidos. Os estudos de efetividade revelaram grande impacto na doença pneumocócica invasiva, internações por pneumonia pneumocócica, redução da carga da doença causada por cepas ligadas à resistência antibiótica, otite média, além de redução da doença em faixas etárias não vacinadas, devido à proteção de grupo causada pelo impacto no portador sadio.

Vacina pneumocócica 10-valente

Constituída pelos sete sorotipos contidos na vacina 7-valente, acrescidos dos sorotipos 1, 5 e 7F, tem oito sorotipos conjugados à proteína D do *Haemophilus influenzae* não tipável, um sorotipo conjugado ao toxoide tetânico e outro ao toxoide diftérico. Estudo realizado com a vacina precursora 11-valente demonstrou eficácia para otite média aguda causada pelos sorotipos vacinais de 52,6%.

A vacina foi introduzida no calendário de vacinação da criança pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil em 2010 e também está disponível nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE), para portadores de doenças especiais.

Vacina pneumocócica 13-valente

É constituída pelos sete sorotipos contidos na vacina 7-valente, acrescidos dos sorotipos 1, 5, 7F, 3, 6A e 19A. O estudo de licenciamento avaliou a imunogenicidade, comparando-se aos sorotipos da vacina antecessora 7-valente, com base em critérios de não inferioridade predefinidos pela OMS. Os sorotipos contidos na vacina incluem os mais relacionados à resistência à penicilina em crianças com menos de 2 anos de idade na atualidade, e esse agente imunizante está disponível no Brasil na rede privada.

Importância atual dos sorotipos adicionais justificando dose suplementar

Em um estudo retrospectivo de 2003 a 2008, em crianças internadas com pneumonia pneumocócica em São Paulo, os sorotipos mais frequentemente encontrados foram: 14 (36,5%), 1 (16,7%), 5 (14,6%), 6B (6,3%) e 3 (4,2%), sendo que a proporção de sorotipos inclusos na vacina 7-valente seria de 53,1%, na vacina 10-valente seria de 86,5%, e na 13-valente, de 96,9%.

A rede de vigilância proporcionada pelo Regional Vaccine System (SIREVA), que foi proposta em 1993 pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) para identificar os sorotipos do *S. pneumoniae* que causavam doença invasiva em crianças latino-americanas, assim como dados relacionados à resistência à penicilina, possibilita conhecer a prevalência dos sorotipos circulantes e estimar o impacto da introdução de uma vacina conjugada.

Analisando a faixa etária de crianças com menos de 5 anos de idade, o SIREVA II de 2009 demonstra a contribuição dos seis sorotipos adicionais de 18,4% das amostras estudadas, com maior contribuição para o sorotipo 6A/6C encontrado em 12

amostras, os sorotipos 7F e 19A isolados em seis amostras, o sorotipo 3 em cinco amostras, o sorotipo 5 em quatro amostras e o sorotipo 1 em três amostras. A cobertura estimada para crianças com menos de 5 anos, para as vacinas conjugadas 10- e 13-valentes, seria respectivamente de 76% e 87,8%.

Quanto à resistência à penicilina em isolamentos oriundos de casos de meningite, para o sorotipo 6A/6C foi de 12,5% e para o sorotipo 19A foi de 25%, na faixa etária de crianças com menos de 5 anos de idade.

Na análise de dados do SIREVA II 2010, também na faixa etária de crianças com menos de 5 anos, percebe-se aumento nos isolamentos dos sorotipos 3, 6A/6C e 19A da ordem de 80%, 41,7% e 116,7%, respectivamente, enquanto os sorotipos 1 e 5 não foram isolados e o 7F sofreu queda no isolamento de 50%, comparativamente a 2009.

Em relação à resistência à penicilina dos seis sorotipos adicionais, o 6A/6C apresentou 30% de resistência nas amostras estudadas e o 19A, 71,4%.

Tais variações apontam a necessidade da vigilância atenta e cuidadosa do comportamento dos sorotipos ao longo do tempo e novas tendências depois da introdução da vacina pneumocócica conjugada 10-valente no calendário brasileiro de vacinação da criança, em 2010. Dessa forma, a prevalência dos sorotipos por região torna-se importante para análise de cobertura das novas vacinas pneumocócicas conjugadas.

Conclusão

Diante do exposto, a carga global da doença, a importância dos sorotipos na resistência antibiótica, a incidência aumentada em

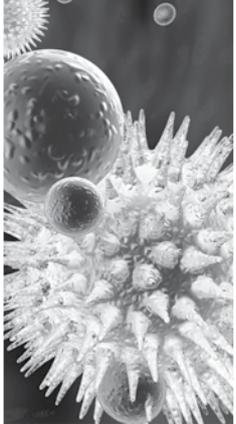
Indicação de dose suplementar da vacina pneumocócica conjugada: qual é o benefício?

populações de risco para a doença pneumocócica e a prevalência dos sorotipos circulantes em nossa região, com base nos dados da rede SIREVA II, respaldam a necessidade de dose suplementar e da ampliação da cobertura para os novos sorotipos contidos nas novas vacinas conjugadas, principalmente para os pacientes em maior risco.

Bibliografia

- Alvares JR, Mantese OC, Paula AD, Wolkers PC, Almeida VV, Almeida SC, et al. Prevalence of pneumococcal serotypes and resistance to antimicrobial agents in patients with meningitis: ten-year analysis. *Braz J Infect Dis*. 2011;15(1):22-7.
- Black S, Eskola J, Whitney C, Shinefield H. Pneumococcal conjugate vaccine and pneumococcal common protein vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008.
- Brasil, Ministério da Saúde. SINAN. Disponível em: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/tabnet?sinanet/meningite/bases/meninbrnet.def> [Acesso em 29 set 2012].
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Pneumococcal Disease. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 12th ed.* 2012: 233-48 Disponível em: www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html [Acesso em 29 set 2012].
- Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2009. Dados por país y grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Washington, D.C. OPS; 2010: 1-306. Disponível em: www.paho.org [Acesso em 29 set 2012].
- Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2010. Dados por país y grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasores. Washington, D.C. OPS; 2011: 1-315. Disponível em: www.paho.org [Acesso em 29 set 2012].

- Saenz RB, Beebe DK, Triplett LC. Caring for infants with congenital heart disease and their families. *Am Fam Physician*. 1999;59(7):1857-68.
- SLIPE. Manual de Vacinas da América Latina. 2005:257-77.
- Valenzuela MT, O'Loughlin R, La Hoz F, Gomez E, Constenla D, Sinha A, et al. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Publica*. 2009;25(3):270-9.
- Velasquez PA, Parussolo L, Cardoso CL, Tognim MC, Garcia LB. High prevalence of children colonized with penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in public day-care centers. *J Pediatr*. 2009;85(6):516-22.
- Viswanathan S, Kumar RK. Assessment of Operability of Congenital Cardiac Shunts With Increased Pulmonary Vascular Resistance. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. 2008;71:665-70.
- World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccine for childhood immunization — WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82(12):3-104.
- World Health Organization. Pneumococcal vaccines—WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*. 2012;87(14):129-44.
- Yoshioka CRM, Martinez MB, Brandileone MC, Ragazzi SB, Guerra ML, Santos SR, et al. Análise das cepas de *Streptococcus pneumoniae* causadores de pneumonia invasiva: sorotipos e sensibilidade aos antimicrobianos. *J Pediatr*. 2011;87(1):70-5.



Vacina meningocócica conjugada quadrivalente (ACWY): uso só para adolescentes?

Renato de Ávila Kfourri

Introdução

A doença meningocócica representa importante desafio em saúde pública, seja pelo número de casos e pelas altas taxas de letalidade, seja pelas epidemias que demandam muitas vezes rápida ação e custosas medidas de bloqueio.

Embora os maiores coeficientes de incidência da doença estejam entre as crianças com menos de 5 anos de idade, a doença ocorre em todas as faixas etárias, predominantemente em adolescentes e adultos durante as epidemias e os surtos.

A despeito das melhoras e dos avanços em terapia intensiva, a enfermidade ainda mantém altas taxas de letalidade, em média ao redor de 20%.

Após a dramática redução nos casos de meningites causadas pelo *Haemophilus influenzae* tipo B, secundária à introdução da vacina no Programa Nacional de Imunizações (PNI) brasileiro, com elevadas coberturas,

a meningite meningocócica hoje representa a principal causa de meningites bacterianas em nosso país.

Epidemiologia

De acordo com dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), do Ministério da Saúde (MS), são notificados, no Brasil, cerca de 3 a 4 mil casos da doença por ano.

Em diversos estudos, os adolescentes sistematicamente são reconhecidos como principais portadores do meningococo em nasofaringe, funcionando como carreadores e transmissores do agente para as demais faixas etárias.

De acordo com a composição da cápsula de polissacarídeo da membrana externa do meningococo, podem ser classificados em diferentes sorogrupos, e seis deles respondem pela quase totalidade de casos em humanos em todo o mundo: A, B, C, W₁₃₅, Y e X. A resposta imune, seja pela infecção natural ou secundária à utilização de vacinas, é primordialmente sorogrupos-específica, ou seja, os anticorpos são dirigidos a cada sorogrupo de maneira individual.

A epidemiologia da distribuição desses sorogrupos varia globalmente, bem como os coeficientes de incidência. Em uma mesma região, temporalmente, ocorrem variações na ocorrência de casos ocasionados por determinado sorogrupo, denotando a importância da vigilância epidemiológica no reconhecimento dos casos e na definição de estratégias de prevenção (Gráfico 1).

Recentemente, observou-se em países da América Latina, como Argentina e Chile, importante aumento no número de casos causados pelo sorogrupo W₁₃₅, de uma linhagem emergente

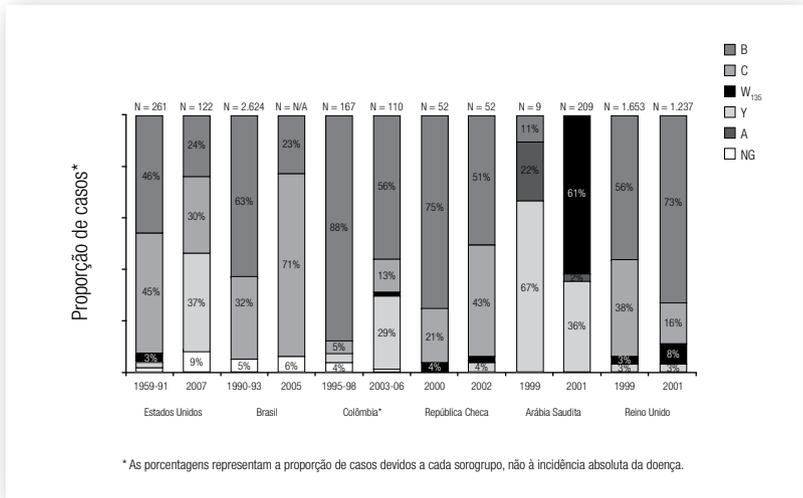


Gráfico 1. Exemplo de mudanças na prevalência de sorogrupos ao longo do tempo em diferentes regiões.

hipervirulenta relacionada ao complexo clonal ST-11. No Brasil, o mesmo aumento proporcional vem sendo também observado em estados como o Rio Grande do Sul e São Paulo.

Os meningococos, portanto, são geneticamente programados para mudar, e a distribuição de seus sorogrupos varia de acordo com o tempo e também geograficamente.

Vacinas

As limitações das vacinas polissacarídeas contra o meningococo foram superadas com o desenvolvimento das vacinas conjugadas. A conjugação do polissacarídeo da cápsula do meningococo a um carreador proteico possibilitou uma mudança na resposta imune das antigas vacinas, que passou a ser dependente de linfócitos T, estimulando a memória imune, eliminando o estado de portador

no vacinado, tornando a vacina imunogênica em lactentes já a partir dos 2 meses de idade.

O primeiro país a utilizar uma vacina conjugada contra o meningococo, em larga escala, foi o Reino Unido, que no ano 2000 disponibilizou para lactentes, escolares e adolescentes uma vacina conjugada contra o sorogrupo C. Poucos anos após sua introdução, e após a obtenção de elevadas coberturas vacinais, o país apresentou enorme redução do número de casos, tanto entre os vacinados quanto entre os não vacinados, demonstrando a capacidade de proteção de grupo conferida pela vacina conjugada (Gráfico 2).

Muitos outros países introduziram a vacina conjugada contra o meningococo C em seus programas de imunização, observando resultados semelhantes.

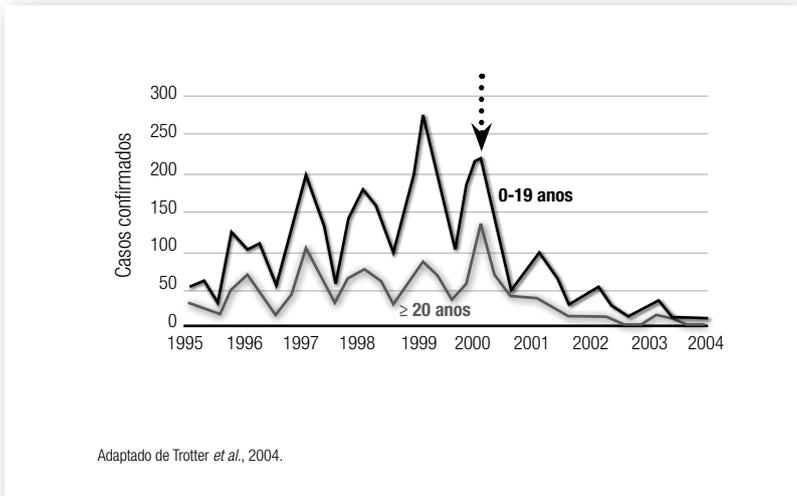


Gráfico 2. Efetividade da vacina meningococo C no Reino Unido.

No Brasil, predomina o sorogrupo C como agente principal das meningites meningocócicas. A vacina conjugada foi introduzida no PNI em 2010 para crianças menores de 2 anos de idade no esquema de três doses aos 3, 5 e 12 meses.

Devido à grande variação da epidemiologia da distribuição do meningococo em todo o mundo, às frequentes viagens e à mudança temporal da predominância de sorogrupos, a ideia de dispor de vacinas conjugadas multivalentes, contemplando vários sorogrupos de meningococo, é tentadora.

Vacinas conjugadas multivalentes

Três vacinas quadrivalentes licenciadas hoje no mundo incluem os sorogrupos A, C, W₁₃₅ e Y, estas são produzidas pelos laboratórios GSK, Sanofi e Novartis, que utilizam diferentes carreadores proteicos em suas formulações (Tabela 1).

No Brasil, está disponível somente a vacina do laboratório Novartis, que está licenciada para adolescentes e adultos acima de 11 anos de idade. A vacina contém 10, 5, 5 e 5 µg dos polissacarídeos dos sorogrupos A, C, W e Y respectivamente, conjugados individualmente e não contém adjuvantes. Os estudos que serviram de base para o licenciamento dessa vacina foram de imunogenicidade e segurança, comparando-se com vacinas

Tabela 1. Diferentes vacinas conjugadas multivalentes e seus carreadores proteicos.

Laboratório	Sorogrupos	Carreador proteico
Sanofi	A, C, W e Y	Toxina diftérica (d)
Novartis	A, C, W e Y	Mutante diftérico (CRM197)
GSK	A, C, W e Y	Toxoide tetânico (TT)

polissacarídeas e conjugadas previamente licenciadas, com demonstração de não inferioridade e incluíram, inicialmente, adolescentes e adultos.

Embora não disponibilizada na rede pública, é recomendada pela Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) em seu calendário de vacinação do adolescente 2012/2013. No calendário da criança, há menção para considerar seu uso em pré-escolares a partir de 2 anos de idade, a critério médico (uso fora de bula), de acordo com a epidemiologia local.

Uso da vacina quadrivalente entre lactentes, pré-escolares e escolares

Em razão da diversidade de sorogrupos e da grande carga da doença em lactentes e pré-escolares, seria muito desejável dispor de vacinas multivalentes, conjugadas, seguras e licenciadas para uso a partir de lactentes jovens, e que contivessem o maior número possível de sorogrupos sem interferência na resposta imune entre eles.

Alguns países, como os Estados Unidos, já licenciaram a vacina quadrivalente da Novartis a partir de 2 anos de idade, e estudos em lactentes abaixo dessa idade demonstram também a possibilidade de utilização em crianças no primeiro ano de vida.

A discussão do uso em outras faixas etárias, fora de bula (*off label*), da vacina quadrivalente se faz presente, em nosso meio, em situações nas quais se percebe o crescimento do número de casos pelo sorogrupo W_{135} , para crianças que viajam, e em surtos causados por sorogrupos diferentes do C. Estudos já publicados de imunogenicidade, segurança e não interferência com as de-

mais vacinas do calendário permitem sua utilização com bastante tranquilidade.

Um grande desafio será vencer as dificuldades técnicas no desenvolvimento de uma vacina sorogrupo B. Duas vacinas candidatas, utilizando antígenos subcapsulares da bactéria, parecem ser promissoras e em breve devem se somar ao arsenal preventivo da doença meningocócica.

Conclusão

Para responder à controvérsia “Vacina meningocócica conjugada quadrivalente (ACWY): uso só para adolescentes?”, é necessário que se conheça a epidemiologia local e a do eventual deslocamento. A detecção de aumento de casos por sorogrupos A, W ou Y em uma região, ou para indivíduos que viajarão para zonas onde a ocorrência de outros sorogrupos não C é importante, os estudos atuais já conhecidos e publicados suportam a indicação da vacina quadrivalente em qualquer faixa etária, em situações especiais, mesmo sem a formal recomendação de bula.

Bibliografia

- Al-Mazrou YY, Al-Jeffri MH, Abdalla MN, Elgizouli SA, Mishskas AA. Changes in epidemiological pattern of meningococcal disease in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2004;25:1410-3.
- Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. *J Med Microbiol*. 2002;51:717-22.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Report: Emerging Infections Program Network, *Neisseria meningitidis*, 1998-2007. Disponível em: www.cdc.gov/ncidod/dbmd/abcs/survreports/ [Acesso em 13 jul 2009].

- Ciccone FH, Suzuki E, Pellini ACG, Freitas AC, Vilaça PJ, Carvalhanas TRM. Meningococcal disease: comunitarian outbreak investigation in Grajau, in the city of São Paulo, July 2006. BEPA. 2006;3:1-9.
- European Union Invasive Bacterial Infections Surveillance (EU-IBIS) Network. Serogroup analyses 1999-2006. Disponível em: <http://ecdpc.europa.eu/index.html> [Acesso em out 2012].
- Granoff DM, Morgan A, Welsch J. Immunogenicity of an investigational quadrivalent *Neisseria meningitidis* diphtheria toxoid conjugate vaccine in 2-year old children. *Vaccine*. 2005;23(34):4307-14.
- Instituto Nacional de Salud. Estadísticas de la vigilancia en Salud Pública. *Neisseria meningitidis* (aislamientos invasores). Disponível em: www.ins.gov.co/lineas-de-accion/investigacion/Lists/Publicaciones%20INS/public.aspx [Acesso em out 2012].
- Jackson LA, Wenger JD. Laboratory-based surveillance for meningococcal disease in selected areas, United States, 1989-1991. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1993;42:21-30.
- Lemos APS, Brandão AP, Gorla MCO, Paiva MV, Simonsen V, Melles CE. Phenotypic characterization of *Neisseria meningitidis* strains isolated from invasive disease in Brazil from 1990-2001. *J Med Microbiol*. 2006;55:751-7.
- Pichichero M, Casey J, Blatter M, Rothstein E, Ryall R, Bybel M, et al. Comparative trial of the safety and immunogenicity of quadrivalent (A, C, Y W-135) meningococcal polysaccharide-diphtheria conjugate vaccine versus quadrivalent polysaccharide vaccine in two to ten year old children. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24(1):57-62.
- Pollard AJ. Global epidemiology of meningococcal disease and vaccine efficacy. *Ped Infect Dis J*. 2004;23(12 Suppl):S274-9.
- Safadi MA, Berezin E, Oselka G. A critical appraisal of the recommendations for the use of meningococcal conjugate vaccines. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(3):195-202.
- Safadi MA, McIntosh ED. Epidemiology and prevention of meningococcal disease: a critical appraisal of vaccines policies. *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(12):1717-30.

Vacina meningocócica conjugada quadrivalente (ACWY): uso só para adolescentes?

SBIIm. Associação Brasileira de Imunizações. Calendário de Vacinação do Adolescente. Disponível em: www.sbim.org.br [Acesso em 20 nov 2012].

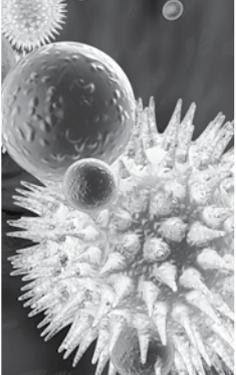
SBIIm. Associação Brasileira de Imunizações. Calendário de Vacinação da Criança. Disponível em: www.sbim.org.br [Acesso em 20 nov 2012].

Serruto D, Bottomley M, Ram S, Giliani M, Rappuoli R. The new multicomponent vaccine against meningococcal serogroup B, 4CMenB: immunological, functional and structural characterization of the antigens. *Vaccine*. 2012;30S:B87-B97.

Snape MD, Perret KP, Ford KJ, John TM, Pace D, Yu LM, et al. Immunogenicity of tetravalent meningococcal glycoconjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(2):173-84.

Stephens DS. Conquering the meningococcus. *FEMS Microbiol Rev*. 2007;31:3-14.

Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. *Lancet*. 2004 Jul 24-30;364(9431):365-7.



Vacina IPV de rotina em adolescentes no Brasil. Como proceder?

Luiza Helena Falleiros Arlant

Vacina inativada

A vacina inativada contra poliomielite, para utilização parenteral, chamada IPV, é uma vacina altamente eficaz e efetiva, utilizada no mundo todo, seja em calendários públicos ou privados de vacinação. Foi sintetizada por Jonas Salk na década de 50 no século passado. Contém os três sorotipos de poliovírus 1, 2 e 3 (PV1, PV2, PV3).

No Brasil, até agosto de 2012, a vacina poliomielite contemplada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) era a oral, atenuada, chamada OPV, sintetizada por Albert Sabin, no início da década de 60 também no século passado, com os três sorotipos de poliovírus (PV1, PV2, PV3).

Até agosto de 2012, essa vacina no Brasil fazia parte da imunização básica no primeiro ano de vida e dos reforços nos anos posteriores, aplicados em campanhas de vacinação. A IPV só existia nos Centros de Referência

para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) para aplicação em situações especiais:

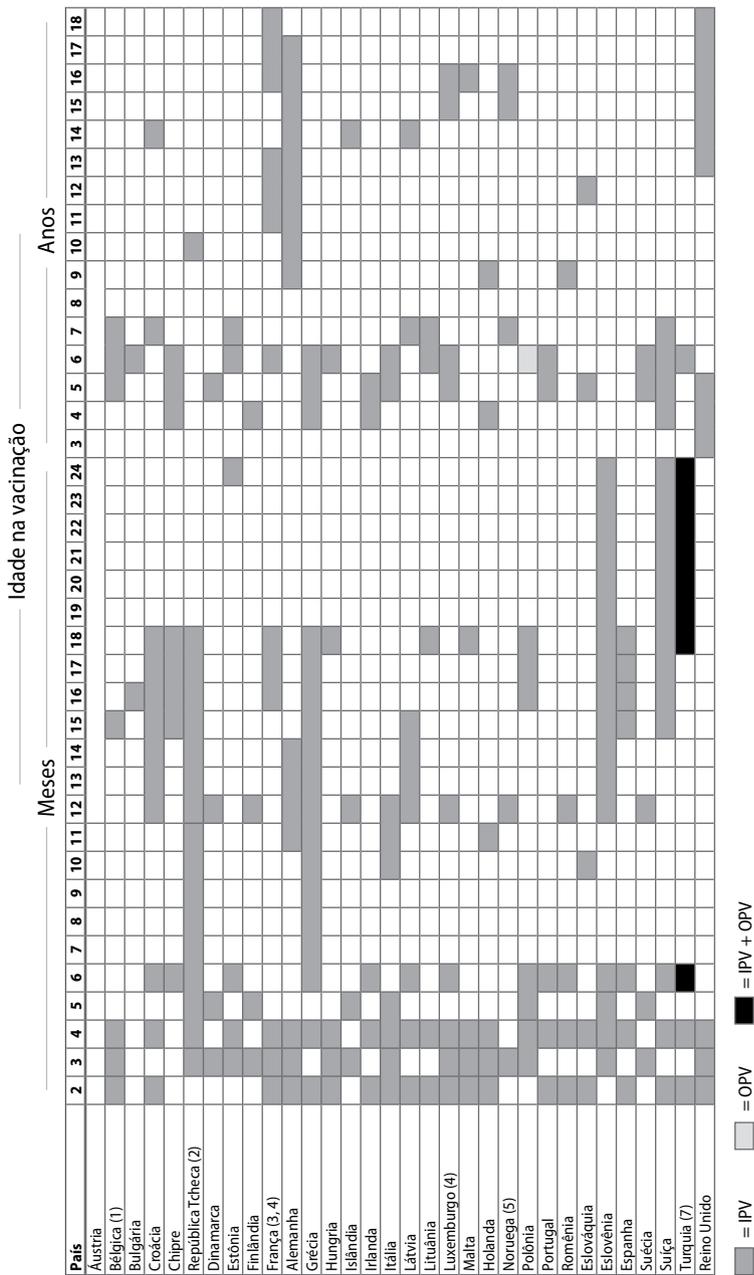
- a. Crianças imunodeprimidas (com deficiência imunológica congênita ou adquirida) não vacinadas ou que tivessem recebido esquema incompleto da vacina poliomielite.
- b. Crianças filhas de mãe HIV+ antes da definição diagnóstica.
- c. Recém-nascidos internados em unidade neonatal por ocasião da idade de vacinação.
- d. Crianças que estejam em contato domiciliar ou hospitalar com pessoa imunodeprimida e que necessitem receber a vacina poliomielite.
- e. Pessoas submetidas a transplante de medula óssea ou órgãos sólidos.
- f. História de complicação paralítica (paralisia flácida), após a dose anterior de vacina oral contra poliomielite (OPV) (Brasil, 1997).

A partir de agosto de 2012, a IPV foi inserida no PNI já a partir de 2 meses de idade, em duas doses de IPV com a terceira e quarta doses ainda com OPV, além de uma etapa de campanha anual com OPV até o quinto aniversário.

Em vários países do mundo, especialmente europeus, a vacina IPV tem sido utilizada há muitos anos no esquema básico de imunização e reforços. Mas alguns países europeus também têm utilizado a IPV para aplicação na rotina em adolescentes, independentemente de serem viajantes ou não a áreas consideradas endêmicas (ECDC, 2012).

Em alguns países da Europa, é recomendada na rotina do adolescente e do adulto jovem. Por exemplo, na França é recomendada de dez em dez anos após os 16 anos, idade na qual o indivíduo já deve ter completado seu esquema básico de vacinação (Gráfico 1).

Gráfico 1. Cada cor representa o período no qual a vacina de pólio é recomendada (ECDC, 2012).



Nos Estados Unidos, a vacinação com IPV após a idade de 18 anos não é recomendada na rotina, o esquema básico de vacinação e reforços contra poliomielite é com vacina IPV desde o ano 2000.

No Brasil, não existe essa indicação na rotina, apenas em viajantes. Como atualmente já se dispõe da vacina IPV não somente em dose isolada como combinada aos antígenos diftérico e tetânico, apresentação adulto e *pertussis* acelular, apresentação adulto (dTpa + IPV), produzida por dois laboratórios diferentes (GSK e Sanofi-Pasteur), fica a pergunta: deve-se recomendar a vacinação com IPV na rotina em adolescentes nunca vacinados com essa vacina anteriormente?

Há controvérsias.

Vamos analisar os fatos.

tOPV

Todos os adolescentes brasileiros com raríssimas exceções receberam a vacina oral OPV como parte de sua vacinação básica no primeiro ano de vida e depois alguns reforços? Provavelmente sim. Mas a vacina tOPV (OPV para poliovírus 1, 2 e 3) pode não ter atingido níveis adequados de imunogenicidade com poucas doses (aliás, este é um dos motivos das campanhas anuais com tOPV). Este é um fato já bastante conhecido há muitos anos e há vários trabalhos no mundo reiterando esse dado (John *et al.*, 1976).

Quando se compara a resposta após duas doses, por exemplo, da vacina tOPV com a vacina bivalente OPV1-OPV3, a soroconversão é de 79,5% da bOPV1 para 53,2% da tOPV, enquanto a soroconversão é de 71% para bOPV3 para 49,1% da tOPV (WHO, 2012).

Portanto, os adolescentes vacinados na infância com a vacina tOPV podem não ter tido uma resposta satisfatória. Mas não existem casos conhecidos notificados da poliomielite em adolescentes, provocados pelo poliovírus selvagem (PVS) ou poliovírus derivado da vacina OPV (VAPP ou VDPV), embora isso não signifique que estejam protegidos. Dois fatos podem estar contribuindo para a não ocorrência de casos: o PVS erradicado do país e a cobertura alta com a vacina tOPV na infância.

Soroconversão

Mesmo esses adolescentes tendo sido vacinados com inúmeras doses de reforços existe a possibilidade de, ainda assim, não terem apresentado soroconversão?

Em Singapura, uma análise mostrou 92,3% de soroprevalência aos 17 anos de idade. Vale ressaltar que em Singapura no período analisado a cobertura com a vacina tOPV era de 95% a 97% para o esquema primário e para os reforços a cobertura era de 90%. No período do estudo, foram administrados dois reforços: o primeiro aos 6 a 7 anos de idade e o segundo aos 11 a 12 anos de idade (Lai *et al.*, 2012).

Temos outros exemplos de alta prevalência de anticorpos em países enquanto estavam usando tOPV:

- a. Portugal – 91,6%, 94,2% e 75% para PV1, 2, 3, respectivamente (Pires de Miranda *et al.*, 2007).
- b. Itália – 98,3%, 99,6% e 95,9% para PV1, 2 e 3 respectivamente, em um estudo realizado em imigrantes de países em desenvolvimento (Trivello, 1996).

- c. Israel – 98,7%, 99,6% e 96,4% para PV1, 2 e 3, respectivamente (Grotto, 2001).
- d. China – 95%, 94,6% e 92,3% para PV1, 2 e 3, respectivamente (Liu *et al.*, 2009).

É possível que o alto nível de desenvolvimento de um país favoreça o aparecimento e a manutenção de alta soroprevalência nos indivíduos com mais idade, como nos adolescentes e nos adultos de países que aplicavam tOPV, por sua melhor resposta à vacina, mas vieses de avaliação laboratorial não estão totalmente excluídos.

Existem fatores que interferem com a resposta à vacina tOPV desencadeando resposta não uniforme, como termolabilidade e rede de frio inadequada, outros enterovírus, diarreia, parasitoses concomitantes, condição socioeconômica da população comprometida etc. (Deivanayagam, 1993; Maldonado, 1997; Patriarca *et al.*, 1991; Samuel *et al.*, 1993; Triki, 1997; WHO, 1996; 2010).

Um estudo, entre 2003 e 2004, de soroprevalência para o PV foi realizado no Uruguai apresentando resultados muito interessantes. Com uma cobertura vacinal de mais de 90%, mostrou que crianças de 2 a 9 anos apresentaram soroprevalência de 48,3%, 76,7% e 31%, respectivamente, para o PV1, 2 e 3; e adolescentes de 10 a 19 anos, soroprevalência de 25,1%, 44,7% e 13,6%, respectivamente, para o PV1, 2 e 3. Como se nota, uma soroprevalência extremamente baixa para os três PV, especialmente após os 10 anos de idade (Pírez, 2009).

No Uruguai, não eram feitas campanhas públicas de vacinação, com dias nacionais de imunização, mas existem países nos quais são feitas campanhas intensas e quase rotineiras de vacina-

ção e que mostram baixa soroprevalência. Um exemplo é a Índia, 50% das mulheres no período pré-natal mostraram nenhuma imunidade contra PV (John, 2011). Outro exemplo é o Nepal (Shah, 2008).

No Brasil, não se sabe. Na realidade não se dispõe, infelizmente, de nenhum estudo de soroprevalência na população. Há pouco tempo foi realizada uma análise de anticorpos neutralizantes contra PV em 441 amostras de sangue periférico no estado de São Paulo. Os resultados mostraram que em indivíduos com mais de 15 anos de idade 84,7% apresentaram anticorpos para o PV1, 88,8% para o PV2, 51,8% para PV3 e apenas 45,9% apresentaram anticorpos neutralizantes para os três sorotipos de PV (Luchs, 2010).

Imunidade intestinal

Acredita-se que adolescentes brasileiros imunizados com a vacina tOPV na infância tenham desenvolvido imunidade intestinal, pelo que se conhece dessa vacina. Mas qual seria a extensão dessa proteção?

Não se sabe e provavelmente será difícil encontrar essa resposta. O que se tem de concreto é um estudo realizado na Índia mostrando que dois terços das crianças saudáveis excretando PVS haviam recebido seis ou mais doses de OPV (Grassly, 2010).

PVS

Outro fato que se pode facilmente constatar é que no Brasil não há mais poliomielite pelo PVS. Alguns acreditam que, portanto, não haja risco de poliomielite doença. Entretanto, o que todos não podem esquecer é que certamente ainda há:

- a. Vírus derivados da vacina OPV circulantes na comunidade (cVDPV), desenvolvendo mutações à taxa de 1% ao ano, como se espera que ocorra.
- b. Vírus derivados da vacina OPV albergados por imunossuprimidos (iVDPV).
- c. Vírus derivados da vacina OPV que acarretam VAPP (poliopalítica pelo vírus vacinal).
- d. Vírus derivados da OPV que ficam circulando com mutações em graus variados encontrados nos esgotos (aVDPV) (WHO, 2010; CDC, 2011, 2012; Jenkins, 2010).

Se esses vírus mutantes não têm sido detectados com frequência é porque não são procurados na rotina.

Além disso, ainda se corre o risco de importação de PVS de países que ainda têm poliomielite causada pelo vírus selvagem ou risco de importação de PV mutante (VDPVs de várias origens) de vários países onde têm sido detectados (WHO, 2010; CDC, 2011, 2012; Jenkins, 2010).

Analisando a situação de PVS no mundo pode-se perceber que em setembro de 2012 o número de casos globalmente decresceu de 379 no mesmo período no ano de 2011 para 136, em 2012, sendo apenas 131 nos países endêmicos (atualmente Nigéria, Paquistão e Afeganistão). Certamente desde o princípio da década de 2000 que não se consegue um número tão baixo de casos, estando o PVS1 e o PVS3 em seus mais baixos níveis! Importante é salientar que o PVS2 está erradicado desde 1999.

Como já comentado, não são só os PVS que representam risco, mas também os vírus derivados da vacina OPV que permanecem circulando, já referidos e denominados cVDPV.

De 2000 a 2011 foram notificados 14 surtos de cVDPV em 14 países que causaram pelo menos no total 548 casos de poliomielite parálitica, sendo 79, 460 e 9 casos respectivamente pelo VDPV 1, VDPV 2 e VDPV 3. Como se pode notar, embora os PVS tipo 2 tenham sido erradicados no mundo, os VDPV2 atualmente são os maiores responsáveis pelos surtos. Vale ressaltar que a poliomielite causada pelos VDPVs tem a mesma clínica, severidade e letalidade da poliomielite causada pelo PVS (CDC, 2012; GPEI, 2009; WHO, 2011; Wringe, 2008).

Mas não são somente os PVS e os cVDPV que representam risco de transmissão da poliomielite, também os aVDPV que permanecem em esgotos.

Alguns países fazem vigilância ambiental, o que é altamente recomendável pela OMS, embora não obrigatório. Na Finlândia, por exemplo, país que nunca usou rOPV, desde dezembro de 2008 foram isoladas 21 cepas neurovirulentas de cVDPV altamente divergentes geneticamente da cepa Sabin (12,4% a 14,6%) em esgotos de Tampere (Roivainen, 2010).

Também em Israel foram isolados aVDPV2 em 1998 com divergência genética de 15% a 16,7%, e em 2006 e 2007 a março de 2011 aVDPV2 com divergência genética de 10,7% a 11,2% (Shulman *et al.*, 2006).

Na Estônia, em 2010, relatou-se o isolamento de aVDPV2 com divergência genética de 13,5% a 15,8% (Blomqvist *et al.*, 2004).

Não só nesses países europeus, mas também na Argentina relatou-se o isolamento de aVDPV nos esgotos de Córdoba (CDC, 2009; 2011; 2012).

Importante ressaltar que a divergência genética do PVS é superior a 15% da cepa Sabin.

Mas não são somente os PVS, os cVDPV e os aVDPV re-presentam risco de transmissão do PV, mas também os iVDPV, que permanecem em imunossuprimidos. Vários são os relatos da OMS sobre os iVDPV que são detectados ocasionalmente no mundo. Como não são investigados na rotina é possível que exista muito mais do que se possa imaginar, inclusive no Brasil. É só uma questão de buscar. Como não há um tratamento específico, a detecção desses vírus em imunossuprimidos acaba sendo apenas para investigação epidemiológica (CDC, 2009, 2122; DeVries *et al.*, 2011).

Poliomielite em adultos

Uma noção que se tem é que poliomielite em adultos é rara. Acredita-se que todos já estejam imunizados porque já receberam tOPV na infância (nos países que usam ou usaram essa vacina atenuada) e também pela possibilidade de proteção de rebanho da vacina tOPV.

Vamos analisar os fatos decorrentes dos surtos de poliomielite ocorridos mais recentemente:

- a) Albânia, 1996 – 138 casos comprovados; 73% de 11 a 36 anos; letalidade de 12% (Atti *et al.*, 1997).
- b) Cabo Verde, 2000 – 22 casos comprovados; 15 casos de 5 a 14 anos; 7 casos com > 15 anos; letalidade de 57% (CDC).
- c) Namíbia, 2006 – 26 casos comprovados (14-51 anos); 74% de 15 a 29 anos); letalidade de 2% (CDC).
- d) Tadjiquistão, 2010 – 458 casos comprovados; 30% em > 5 anos de idade com 26 mortes (WHO, 2010).
- e) República do Congo, 2010 – 476 casos de PFA; 85% ≥ 15 anos de idade; 42% de mortalidade (extraoficial: mais de 200 mortes) (WHO).

Com respeito a esses surtos em adultos, algumas perguntas ficam realmente sem resposta, ou pelo menos sem uma resposta convincente:

- Mas se esses adultos (vacinados ou não anteriormente com tOPV) viviam em países onde sempre existiu PVS, não deveriam ter alguma imunidade pela proteção de rebanho?
- Se essa imunidade anteriormente adquirida já declinou não deveriam apresentar resposta de memória?

Um estudo interessante tentou responder à questão da imunidade de memória PV específica em indivíduos soronegativos. Nesse estudo, 6% (para o PV1) e 15% (para o PV3) da população idosa soronegativa se mostraram sob risco de contrair a infecção pelo PV. O estudo foi realizado em 429 idosos soronegativos nascidos antes de 1945 (Abbink *et al.*, 2005).

Qual é a recomendação atual de vacina poliomielite para o adulto?

Na realidade a única recomendação que temos atualmente no Brasil para adolescentes e adultos, referendada pelo calendário da Sociedade Brasileira de Imunizações em relação à vacinação contra pólio, é para o viajante. Nos Estados Unidos existem recomendações universais para viajantes a áreas consideradas endêmicas ou de risco para aquisição de PVS, as quais estão aqui resumidas (CDC, 2008).

Adolescentes e adultos

- Se imunizados somente com OPV, devem receber uma dose de IPV.

- Se imunizados na infância com IPV, sem todos os reforços, devem receber um reforço com IPV.
- Se imunizados na infância com IPV e todos os reforços com IPV, não necessitam de mais reforços.
- Se estado vacinal for desconhecido devem receber três doses de IPV: 0, 2, 6 a 12 meses.

Considerações finais

- a. Certamente há PV ainda circulando:
 - O uso da tOPV ainda se mantém em alguns países do mundo, inclusive no Brasil.
 - Os PV circulantes podem apresentar níveis variados de divergência genética e provocar poliomielite.
 - Ainda existe PV selvagem no mundo causando poliomielite.
 - Existe risco de importação aumentando a carga de PV circulando no Brasil.
 - Não se detectam rotineiramente os imunossuprimidos que se mantêm como portadores crônicos de PV.
- b. Não se sabe o estado de imunização e proteção contra poliomielite dos adolescentes e adultos na América Latina e no Brasil.
- c. A falta de conhecimento de nossa situação de soroprevalência necessita reflexão.
- d. A cobertura vacinal com qualquer vacina pode diminuir criando bolsões de indivíduos suscetíveis de qualquer idade.
- e. Mesmo tendo havido boa resposta à vacinação primária com tOPV pode haver declínio da imunidade.
- f. Existe a recomendação oficial em se vacinarem adolescentes e adultos viajantes, especialmente para áreas de risco,

com vacina IPV em esquema primário para adultos ou em esquema de reforços.

- g. Pelas características da vacina IPV uma dose como reforço em indivíduos anteriormente vacinados com tOPV ou que não completaram o esquema com IPV deve protegê-lo por período mais longo.

Particularmente, por todo o exposto e para maior segurança do indivíduo, sou favorável à vacinação com pelo menos uma dose de IPV em todos os adolescentes e adultos que nunca receberam nenhuma vacina IPV, tenham ou não recebido vacina tOPV na infância, mesmo em esquema completo, independentemente de serem ou não viajantes.

Creio que a introdução dessa vacina na rotina do calendário público do adolescente e do adulto vai depender da disponibilidade da vacina (há idades prioritárias), recursos para introdução e sustentabilidade do programa, e momento epidemiológico da decisão. Mas no sentido de proteção individual não tenho a menor dúvida que deve ser indicada, enquanto ainda tivermos PVS e PV derivados da vacina OPV circulando no mundo.

Bibliografia

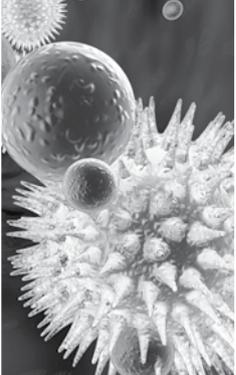
- Abbink F, Buisman AM, Doornbos G, Woldman J, Kimman TG, Conyn-van Spaendonck MA. Poliovirus-specific memory immunity in seronegative elderly people does not protect against virus excretion. *J Infect Dis.* 2005;191(6):990-9.
- Atti MCD, Prevots R, Sallabanda A, Diamanti IPME, Aylward B, Greco D, Wassilak S. Polio outbreak in Albania, 1996. *Euro Surveill.* 1997;2(5).

- Blomqvist S, Savolainen C, Laine P, Hirttiö P, Lamminsalo E, Penttilä E, et al. Characterization of a highly evolved vaccine-derived poliovirus type 3 isolated from sewage in Estonia. *J Virol*. 2004;78(9):4876-83.
- Brasil. Ministério da Saúde. Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIES). Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/folder_crie_2011_web.pdf [Acesso em 18 maio 2012].
- CDC. Center of Diseases Control and Prevention. CDC Health Information for International Travel 2008.
- CDC. Center of Diseases Control and Prevention. Disponível em: www.cdc.gov/travel/notices/in-the-news/polio-outbreaks.htm [Acesso em 27 maio 2012].
- CDC. Center of Diseases Control and Prevention. Outbreak in Cabo Verde. Disponível em: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm4947a5.htm> [Acesso em 29 set 2012].
- CDC. Center of Diseases Control and Prevention. Outbreak in Namibia. Disponível em: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5544a3.htm [Acesso em 29 set 2012].
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses--worldwide, April 2011 - June 2012. *MMWR*. 2012;61(37):741-6.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses—worldwide. January 2008-June 2009. *MMWR*. 2009;58(36):1002-6.
- CDC. Centers for Disease Control and Prevention. Update on vaccine-derived polioviruses--worldwide, July 2009-March 2011. *MMWR*. 2011;60(25):846-50.
- Deivanayagam N, Nedunchelian K, Ahamed SS, Rathnam SR. Clinical efficacy of trivalent oral poliomyelitis vaccine: a case-control study. *Bull World Health Organ*. 1993;71(3-4):307-9.
- DeVries AS, Harper J, Murray A, Lexau C, Bahta L, Christensen J, et al. Vaccine-derived poliomyelitis 12 years after infection in Minnesota. *N Engl J Med*. 2011;364(24):2316-23.

- ECDC. European Centre of Diseases Prevention and Control. Polio vaccination overview in European countries. Disponível em: <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/euvac/schedules/Pages/polio.aspx> [Acesso 30 set 2012].
- GPEI. Global Polio Eradication Initiative. Strategic Plan 2009-2013. Disponível em: www.polioeradication.org/content/publications/PolioStrategicPlan09-13_Framework.pdf,2009 [Acesso em 26 set 2012].
- Grassly NC, Jafari H, Bahl S, Durrani S, Wenger J, Sutter RW, Bruce Aylward R. Asymptomatic wild-type poliovirus infection in India among children with previous oral poliovirus vaccination. *J Infect Dis*. 2010;201(10):1535-43.
- Grotto I, Handsher R, Gdalevich M, Mimouni D, Huerta M, Green MS, et al. Decline in immunity to polio among young adults. *Vaccine*. 2001;19(30):4162-6.
- Jenkins HE, Aylward RB, Gasasira A, Donnelly CA, Mwanza M, Corander J, et al. Implications of a circulating vaccine-derived poliovirus in Nigeria. *N Engl J Med*. 2010;362(25):2360-9.
- John J, Abraham AM, Muliylil J, John TJ, Deshpande JM, Kang G. Gap in the prevalence of neutralising antibodies to polioviruses in antenatal women in southern India. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011;105(3):179-80.
- John TJ, Devararjan LV, Balasubramanyan A. Immunization in India with the trivalente and monovalente oral poliovirus vaccines of enhanced potency. *Bull WHO*. 1976;54:115-7.
- Lai FY, Thoon KC, Ang LW, Tey SH, Heng D, Cutter JL, et al. Comparative seroepidemiology of pertussis, diphtheria and poliovirus antibodies in Singapore: waning pertussis immunity in a highly immunized population and the need for adolescent booster doses. *Vaccine*. 2012;30(24):3566-71.
- Liu GY, Wang LX, Chang X. Surveillance on poliomyelitis neutralization antibody level in the border areas in Jilin province. *Zhongguo Yi Miao He Mian Yi*. 2009;15(3):249-50.
- Luchs A, Cilli A, Russo DH, Costa FF, Carmona Rde C, Timenetsky Mdo C. Monitoring of poliovirus neutralizing antibodies in São Paulo State, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2010;104(9):625-7.

- Maldonado YA, Peña-Cruz V, de la Luz Sanchez M, Logan L, Blandón S, Cantwell MF, et al. Host and viral factors affecting the decreased immunogenicity of Sabin type 3 vaccine after administration of trivalent oral polio vaccine to rural Mayan children. *J Infect Dis.* 1997;175(3):545-53.
- Patriarca PA, Wright PF, John TJ. Factors affecting the immunogenicity of oral poliovirus vaccine in developing countries: review. *Rev Infect Dis.* 1991;13(5):926-39.
- Pires de Miranda M, Carmo Gomes M, Rebelo de Andrade H. Seroprevalence of antibodies to poliovirus in individuals living in Portugal, 2002. *Euro Surveill.* 2007;12(6):E7-8.
- Pérez MC, Olivera I, Diabarboure H, Montano A, Barañano R, Badía F, Bonnet MC. Seroprevalence of anti-polio antibodies in a population 7 months to 39 years of age in Uruguay: Implications for future polio vaccination strategies. *Vaccine.* 2009;27(20):2689-94.
- Roivainen M, Blomqvist S, al-Hello H, Paananen A, Delpyroux F, Kuusi M, Hovi T. Highly divergent neurovirulent vaccine-derived polioviruses of all three serotypes are recurrently detected in Finnish sewage. *Euro Surveill.* 2010;15(19).
- Samuel R, Balraj V, John TJ. Persisting poliomyelitis after high coverage with oral poliovaccine. *Lancet.* 1993;341(8849):903.
- Shah H. A cluster survey for determination of regular vaccination coverage among children . *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2008;47(170):91-3.
- Shulman LM, Manor Y, Sofer D, Handsher R, Swartz T, Delpyroux F, Mendelson E. Neurovirulent Vaccine-Derived Polioviruses in Sewage from Highly Immune Populations. *PLOS One.* 2006;1(e69):1-12.
- Triki H, Abdallah MV, Ben Aissa R, Bouratbine A, Ben Ali Kacem M, Bouraoui S, et al. Influence of host related factors on the antibody response to trivalent oral polio vaccine in Tunisian infants. *Vaccine.* 1997;15(10):1123-9.
- Trivello R, Ngatchu T, Marin V, Moretti G, Malatesta R, Maini P, et al. Immunity status to polioviruses among non-European union immigrants in Veneto Region (North-East Italy). *Ann Clin Lab Sci.* 1996;26(2):154-9.

- WHO. World Health Organization. Combined immunization of infants with oral and inactivated poliovirus vaccines: results of a randomized trial in The Gambia, Oman, and Thailand. WHO Collaborative Study Group on Oral and Inactivated Poliovirus Vaccines. *Bull World Health Organ.* 1996;74(3):253-68.
- WHO. World Health Organization. cVDPV 2000-2011. Disponível em: www.polioeradication.org/content/general/cvdpv_count.pdf, 2011; WHO/HQ, 2 Nov.2011 [Acesso em 26 set 2012].
- WHO. World Health organization. Disponível em: www.polioeradication.org/Mediaroom/NewsletterPolioNews/No35Quarter32010.aspx [Acesso em 10 set 2012].
- WHO. World Health Organization. Polio vaccines and polio immunization in the pre-eradication era: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;85(23):213-28.
- WHO. World Health Organization. Polioeradication news. Disponível em: www.who.polioeradicationnews.org [Acesso em 26 set 2012].
- WHO. World Health organization. Weekly AFP reporting to WHO European Region, as of 18 November 2010. Disponível em: www.Polioeradication.org [Acesso em 29 set 2012].
- Wringe A, Fine PE, Sutter RW, Kew OM. Estimating the extent of vaccine-derived poliovirus infection. *PLoS One.* 2008;3(10):e3433.



Reforço da vacina hepatite B na adolescência: seria necessário?

Mônica Levi

Introdução

Em 1992, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a recomendar que todos os países introduzissem a imunização para hepatite B em seus calendários vacinais infantis até 1997. A estratégia de vacinar logo ao nascimento visa a prevenir a contaminação perinatal e à aquisição do vírus da hepatite B (VHB) precocemente na infância já que é sabido do risco de evolução crônica da doença ser inversamente proporcional à idade; cerca de 25% dos infectados ao nascimento poderão ter morte prematura por câncer (hepatocarcinoma) ou cirrose. Além disso, a vacinação ao nascimento previne a transmissão horizontal nos domicílios onde existe portador crônico do VHB e aumenta a adesão ao esquema completo de três doses.

Porém, dados os mecanismos de transmissão da doença, torna-se necessária a implantação de estratégia complexa de vacinação para que se ob-

tenha proteção não somente de recém-nascidos e crianças pequenas, como também adolescentes e adultos, faixas etárias em que o risco de exposição aumenta, não somente pelo início da atividade sexual, a principal via de transmissão, como por possível contato com sangue e outros fluidos corporais (transfusão, compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas, colocação de *piercing*, tatuagem, manicure e pedicure, entre outras possibilidades).

Passadas algumas décadas da introdução da vacinação nos calendários infantis, a questão que se impõe agora é se haverá ou não necessidade de dose(s) de reforço para aqueles vacinados ao nascimento para garantir proteção para adolescentes e adultos. Com base em diversos estudos de duração da proteção, alguns autores e autoridades sanitárias têm sugerido a necessidade de reforço como garantia de proteção a longo prazo e sucesso dos programas de vacinação para as diversas faixas etárias.

Epidemiologia

A hepatite B é ainda uma das principais causas de doença hepática no mundo. Estima-se que ocorram ainda cerca de 1 milhão de óbitos anuais por complicações da doença globalmente, e que existam pelo menos 378 milhões de infectados crônicos pelo VHB. Sabe-se que 25% destes progredirão para doença crônica evoluindo para cirrose ou carcinoma hepatocelular.

A estimativa em nosso país é de que existam cerca de 2 milhões de portadores crônicos, porém a distribuição é heterogênea nas diferentes regiões brasileiras. Em 2009, a maior taxa de detecção foi no estado do Acre, seguido de Roraima e Rondônia, enquanto a menor taxa foi verificada no Rio Grande do Norte.

Globalmente, a faixa etária mais acometida pela infecção aguda situa-se entre 15 e 39 anos de idade. Dados brasileiros mostram frequência pouco mais elevada em homens do que em mulheres, sendo as maiores taxas de detecção entre 35 e 49 anos no sexo masculino e entre 25 e 34 anos no sexo feminino.

Imunogenicidade das vacinas recombinantes

A vacinação de recém-nascidos imunocompetentes induz à formação de anticorpos protetores em mais de 95% dos vacinados. Considera-se que indivíduos que produzam anticorpos anti-HBs acima de 10 mUI/mL estejam protegidos, apesar de existirem diferenças na intensidade da resposta primária. São considerados “fracos” respondedores aqueles que produzem anti-HBs entre 10 e 99 mUI/mL e “fortes” respondedores os que produzem títulos de anti-HBs ≥ 100 mUI/mL. Os vacinados que não conseguem produzir anti-HBs ≥ 10 mUI/mL são chamados “não respondedores” e estão excluídos da análise a seguir.

O pico de anticorpos após a vacinação ocorre entre 30 e 60 dias depois da terceira dose do esquema, e ocorre um declínio progressivo com o decorrer do tempo, sendo reduzidos a níveis inferiores aos considerados protetores: 15% a 50% dos vacinados apresentam títulos anti-HBs < 10 mUI/mL ou indetectáveis 5 a 15 anos após a vacinação primária.

Apesar dessa queda dos anticorpos com o tempo, já foi comprovada, em inúmeros estudos, a existência da memória imunológica com o uso das vacinas recombinantes. Isso significa que quando o organismo entra em contato com o antígeno, os anticorpos são reativados por meio da memória imune conferindo

proteção mesmo passado longo tempo da vacinação e com os títulos de anti-HBs < 10 mUI/mL ou indetectáveis.

Em 1989, Wisman avaliou a resposta anamnésica aplicando uma dose de reforço em vacinados cujos títulos anticórpicos já haviam declinado para níveis não protetores, demonstrando excelente resposta humoral, indicando memória imunológica ao AgHBs. Muitos estudos posteriores confirmaram esse achado, e com base nessas evidências, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC), dos Estados Unidos, e o órgão regulatório canadense se posicionaram em 1991 e 1992, respectivamente, indicando não haver necessidade de dose de reforço para indivíduos imunocompetentes que receberam o esquema completo. Em 2000, foi publicado na *Lancet* o consenso europeu baseado em literatura e nos dados de seguimento, e também sugerem essa mesma posição.

Com os anos, diversos estudos de acompanhamento da proteção de longo prazo foram sendo publicados, sendo o seguimento mais longo (23 anos) feito em Taiwan, publicado em 2009. Leuridan e Van Damme realizaram extensa revisão desses estudos, em que quatro métodos foram utilizados para avaliar proteção de longa duração:

- Resposta anamnésica após dose *booster*.
- Infecção em população vacinada (anti-HBc/AgHBs).
- Avaliação *in vitro* de ativação de células T e B.
- Pesquisas soroepidemiológicas que mostram os níveis de carreadores em população vacinada e o impacto dos programas de vacinação.

Os autores dessa revisão concluem não existir evidências que possam sugerir a necessidade de reforço em imunocompe-

tentes, mesmo nos vacinados há mais de 20 anos. Um estudo canadense recentemente apresentado no ICAAC 2012 mostrou que 77% das crianças vacinadas há 15 anos não tinham mais títulos de anti-HBs ≥ 10 mUI/L. No entanto, um mês após receberem dose *booster*, 96% soroconverteram com títulos ≥ 100 mUI/L indicando persistência da memória imune por pelo menos 15 anos.

No entanto, chama a atenção os resultados de um estudo recente publicado na *Vaccine*, realizado por pesquisadores do CDC em conjunto com o Ministério da Saúde de Palau, região de alta endemicidade de hepatite B. Os participantes receberam ao nascimento três doses de vacina recombinante, e foram aplicadas doses de reforços 10 e 15 anos após o esquema primário com o objetivo de avaliar resposta anamnésica a longo prazo.

Resultados: resposta anamnésica após reforço feito dez anos do esquema inicial estava presente em 85,3% dos participantes e nos que receberam reforço após 15 anos, em 73,6%. Verificou-se também que, entre aqueles que retiveram a memória imunológica, 78% eram “fortes” respondedores após o esquema primário, com títulos geométricos médios de 264,6 ao final da vacinação. Com todos os ajustes necessários, evidenciou-se nesse estudo que o único fator preditivo para persistência da memória imune foi a intensidade da resposta inicial. Os “fortes” respondedores tiveram 2,8 vezes mais resposta anamnésica do que os “fracos” respondedores.

A discussão gerada a partir desses resultados foi de que, se entre 20% e 30% dos vacinados ao nascimento não conseguiram reter memória imune, e se isso significa suscetibilidade à doença, teríamos um número significativo de adolescentes e posteriormente adultos sob risco, especialmente nessa população estudada,

que vive em região de alta endemicidade, onde as chances de exposição são maiores. Outros dois estudos tiveram achados semelhantes: 25% dos adolescentes não apresentavam mais resposta anamnésica 15 anos após vacinação primária. Porém, em ambos, a vacina utilizada era derivada de plasma em esquema de quatro doses, não permitindo comparação direta com o estudo de Palau.

Em seguimentos a longo prazo em regiões de baixa e média endemicidades, têm sido verificados índices menores de resposta anamnésica comparativamente às áreas de alta endemicidade, levantando mais questionamentos em relação a duração da proteção em países com diferentes endemicidades.

Com base nas recentes evidências de que nem todos os vacinados conseguem restabelecer sua proteção baseada na memória imunológica, o Reino Unido publicou no Green Book de 2012 novas recomendações, indicando uma única dose de reforço cinco anos após a vacinação para pessoas consideradas com risco contínuo de infecção, para vacinados com esquema completo que tenham sofrido exposição ao vírus (por exemplo, em caso de acidentes) e para crianças nascidas de mães portadoras.

Considerações finais

Alguns pontos são fundamentais para a análise da proteção a longo prazo conferida pela vacinação para hepatite B ao nascimento:

- A duração da proteção depende da memória imunológica, e não da persistência de anticorpos anti-HBs circulantes.
- A existência da memória imune foi comprovada por tempo prolongado (ao redor de 15 anos) na maioria dos estudos.
- Alguns fatores interferem com a resposta anamnésica:

1. Intensidade da resposta primária.
 2. Exposição ao VHB, especialmente contatos intradomiciliares.
 3. Tipo de vacina: vacinas derivadas de plasma são menos imunogênicas que as recombinantes.
 4. Tempo transcorrido após a vacinação e o uso de HBIG ao nascimento
- Estudos soroepidemiológicos evidenciam substancial redução de infecção aguda e taxas de portadores crônicos em população vacinada.

Com base em todo o exposto, fica clara a existência de dúvidas em relação à duração da memória imune e, conseqüentemente, da proteção conferida em população vacinada ao nascimento. Muitas pesquisas estão em andamento para clarear a questão e os dados de seguimento na terceira década de vida certamente auxiliarão no entendimento da melhor estratégia para garantir proteção contra a hepatite B para todas as faixas etárias. Por enquanto, o Ministério da Saúde (MS), a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) e a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) não alteraram suas recomendações em relação ao uso da vacina hepatite B, mantendo esquema de três doses sem reforço posterior.

Bibliografia

Brasil, Hepatites virais: desafios para o período de 2011 a 2012. MS/SVS/ Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais e IBGE. Casos notificados no SINAN até 31/12/2009 e registrados no SIM de 1999 até 2009. Dados preliminares. Disponível em: www.aids.gov.br/tags/tags-do-portal/sinan [Acesso em set 2012].

Chaves SS, Fischer G, Groeger J, Patel PR, Thompson ND, Teshale EH, et al. Persistence of long-term immunity to hepatitis B among adolescents immunized at birth. *Vaccine*. 2012;(30):1644-9.

Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Inf Dis*. 2011;53:68-75.

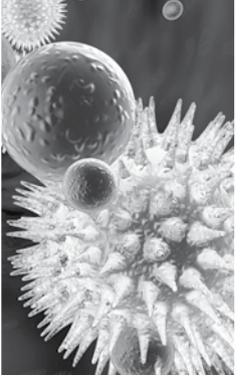
Plotkin S, Orenstein W, Offit P. *Vaccines*. Philadelphia: Elsevier; 2008.

Gilca V, Boulianne N, Dione M, et al. Antibody persistence and the effect of a booster dose given 5, 10 or 15 years after vaccination with a recombinant hepatitis B vaccine. 52nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC 2012). San Francisco. September 9-12,2012. Abstract G-1047.

Ferreira CT, da Silveira TR. Prevenção das hepatites virais através de imunização. *J Pediatría*. 2006;82 (3):55-65.

Boxall EH, A Sira J, El-Shunkri N, Kelly DA. Long-term persistence of immunity to hepatitis B after vaccination during infancy in a country where endemicity is low. *J Infect Dis*. 2004;190(7):1264-9.

www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_108820.pdf



Coqueluche: qual é a melhor estratégia para a proteção de lactentes?

Isabella Ballalai

Epidemiologia da coqueluche

A coqueluche é uma doença que acomete qualquer faixa etária e, desde a década de 1980, apesar da vacinação em massa e da boa cobertura vacinal entre lactentes, países vêm notificando o ressurgimento da doença, com aumento crescente de casos em todas as faixas etárias (Ballalai, 2013).

A Organização Mundial da Saúde (OMS), desde 2001, vem chamando a atenção para essas mudanças epidemiológicas. Em 2008, em encontro promovido pela OMS, verificou-se a existência ou a inexistência de dados concretos da epidemiologia da coqueluche em diversos países. Concluiu-se que os dados oficiais de incidência e prevalência são subestimados e de difícil comparação entre os países, por diferenças nos vários métodos de detecção e definição dos casos e dos métodos diagnósticos complementares (Pimentel, 2012).

Novos métodos diagnósticos mais precisos e sensíveis e propostas para definição de caso foram apresentados, em 2012, pelos Estados Unidos e pelo Canadá, entre outros países, para detectar a *Bordetella pertussis* (Pimentel, 2012).

A cultura, considerada padrão-ouro para o diagnóstico, apresenta baixa sensibilidade e, quando negativa, não afasta o diagnóstico em razão de vários fatores interferirem nos resultados. Foi demonstrado que a reação em cadeia de polimerase (PCR), juntamente com a cultura de nasofaringe, resulta em aumento da sensibilidade e, conseqüentemente, aumento da confirmação dos casos, entre os pacientes com tosse prolongada em todas as faixas etárias (Pimentel, 2012).

No entanto, a coqueluche em adolescentes e adultos tem sido subdiagnosticada, sub-relatada e sua real prevalência é subestimada no mundo. Estudos têm demonstrado que 25% dos casos de tosse persistente em adolescentes e adultos estão associados à coqueluche. Diferentes métodos diagnósticos e definição de casos têm sido utilizados nos estudos para estimar a prevalência da coqueluche. No Brasil, não se conhece a real prevalência da coqueluche em adolescentes e adultos e a PCR não é usada de rotina como método diagnóstico na rede pública de saúde (Pimentel, 2012).

No Canadá, a proporção de casos de coqueluche em adolescentes e adultos, em 1995, aumentou em 9,6%, em 1998, 16,4%, em 2001, 21,2% e em 2004 aumentou 31,3% (Pimentel, 2012).

Nos Estados Unidos, entre 1990 e 1996, principalmente entre 1994 e 1996, o número de casos em maiores de dez anos de idade aumentou em relação ao período de 1990 a 1993. Entre 1994 e 1996, o número de casos na faixa entre 10 e 19 anos aumentou 106% e, nos maiores de 20 anos de idade, aumen-

tou 93%, quando comparado com o período entre 1990 e 1993 (Guris *et al.*, 1999). Entre 2004 e 2005, os casos de coqueluche aumentaram 16,7 vezes nos adultos acima de 20 anos (Faulkner *et al.*, 2011).

A incidência de coqueluche nos Estados Unidos permanece elevada. Em 2011, foram relatados 2.462 casos até setembro, apresentando a taxa de 6,2 casos por 100 mil habitantes, com taxa de hospitalização de 8,8%, sendo a maioria entre crianças menores de 6 meses de idade (Pimentel, 2012).

Na América Latina, o número total de casos informados anualmente tem oscilado de 20 mil a 30 mil e, apesar da cobertura vacinal de três doses da vacina tríplice bacteriana nas crianças de cerca de 93%, surtos da doença têm sido detectados. Atualmente vem sendo informado que a maior ocorrência da doença tem sido nas faixas etárias de neonatos e adolescentes (Pimentel, 2012).

No Brasil, segundo dados de 2011, do Ministério da Saúde, a coqueluche apresenta comportamento semelhante ao de países desenvolvidos, com maior número de casos notificados em menores de 1 ano de vida, apesar da boa cobertura vacinal nessa faixa etária. Desde a introdução da vacina coqueluche em 1980, a notificação de casos caiu abruptamente mantendo a tendência decrescente. Surtos isolados de coqueluche foram identificados no Brasil, em 2010 e 2011. Em 2011, foram confirmados 583 casos de coqueluche, 76,3% deles em crianças menores de 1 ano de idade, os menores de 6 meses continuam sendo o grupo que apresenta taxas de incidência e letalidade mais altas (Pimentel, 2012).

No Brasil, a coqueluche passou a ser considerada doença de notificação compulsória a partir de 2001. O Sistema Sentinela

de Vigilância Epidemiológica da Coqueluche foi implantado no estado de São Paulo e é formado por hospitais e centros de saúde sentinelas e pela rede do Instituto Adolfo Lutz com a disponibilização, a partir de outubro de 2009, da técnica de RT-PCR para diagnóstico laboratorial (Ballalai, 2013).

Até maio de 2011, no município de São Paulo, observou-se o incremento de cerca de 40% no número de casos de coqueluche quando comparado com todo o ano de 2010, sendo que, nesse período, 100% dos óbitos por coqueluche ocorreram em menores de 2 meses. No Brasil, segundo dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan Net), foram 2.074 casos notificados, em 2012 (42% no estado de São Paulo) e 1.723 casos até 26 de junho de 2012 (33% no estado de São Paulo). Sabe-se da subnotificação no País e também das dificuldades na confirmação diagnóstica dos casos, principalmente em adolescentes e adultos, nos quais o diagnóstico clínico é mais difícil e, entende-se que a vigilância ativa dos casos no estado de São Paulo, além da disponibilização da técnica de RT-PCR para confirmação diagnóstica, provavelmente, explica os número de casos concentrados nesse estado (Ballalai, 2013).

Suscetibilidade

A coqueluche permanece, em pleno século XXI, um desafio para o controle, tanto nos países desenvolvidos quanto nos em desenvolvimento.

A proteção adquirida contra coqueluche tanto pela infecção natural quanto pela vacinação básica de três ou quatro doses da vacina tríplice bacteriana acelular (DTPa) ou de células inteiras

(DPTw) tende a cair entre quatro a doze anos após essa proteção inicial (Pimentel, 2012).

O uso da vacina coqueluche conseguiu diminuir a incidência e a gravidade da doença, mas não conseguiu erradicar, nem alterar seu comportamento epidêmico. Continua surgindo com ciclos hiperendêmicos a cada três a cinco anos. Esses fatos indicam que a *Bordetella pertussis* permanece circulando na população (Pimentel, 2012).

Recém-nascidos, lactentes não imunizados ou com imunização incompleta, adolescentes e adultos têm sido os mais suscetíveis à doença (Pimentel, 2012).

Transmissão da doença

O ser humano é o único hospedeiro da *B. pertussis* e sua principal transmissão se dá pelo contato direto com indivíduos sintomáticos por meio das secreções do trato respiratório, pela tosse ou espirro.

Adolescentes e adultos representam a principal fonte de transmissão da doença a suscetíveis. Um estudo demonstrou que cerca de 80% a 100% dos contatos domiciliares suscetíveis desenvolvem coqueluche quando em contato com um indivíduo doente (Pimentel, 2012). Pesquisas vêm confirmando que a coqueluche é introduzida geralmente na família pelos pais, principalmente pela mãe, irmãos mais velhos, adolescentes e adultos (Baptista *et al.*, 2005; Bisgard *et al.*, 2004; Kowalzik *et al.*, 2007).

Adolescentes e adultos geralmente cursam com formas clínicas atípicas da doença, como tosse de evolução prolongada, persistente e não específica. A coqueluche é pouco lembrada como

diagnóstico diferencial das doenças respiratórias nessa faixa etária (Pimentel, 2012).

No Brasil, não se conhece a real prevalência da coqueluche em adolescentes e adultos e a PCR não é utilizada de rotina como método diagnóstico na rede pública de saúde. Pimentel (2012), em seu estudo no Recife (2010-2011), procurou identificar a prevalência da infecção e avaliar a frequência da PCR e cultura positiva entre adolescentes e adultos com tosse por mais de 14 e menos de 30 dias assistidos em unidades de saúde da rede pública da cidade do Recife. Identificou 192 indivíduos. A média de idade foi de 40,7 anos e 70% eram do sexo feminino. Entre casos suspeitos, 62,5% apresentaram guincho inspiratório; 14,1%, cianose e 79,1%, vômitos pós-tosse. A coqueluche foi confirmada em 10 dos 192 suspeitos, sendo estimada a prevalência de 5,21% IC (2,03 a 8,38). A cultura e PCR foram positivas em um paciente. Todos os casos confirmados por PCR (7/10) e por vínculo epidemiológico (3/10) preenchiam o critério clínico de definição de caso de coqueluche do CDC. A autora conclui que a coqueluche mesmo em período interepidêmico pode ser identificada como importante causa de tosse prolongada entre adolescentes e adultos.

Estratégia Cocoon

A taxa de letalidade da coqueluche nos menores de 12 meses de idade nos países em desenvolvimento é estimada em 4%. Segundo a Organização Pan-Americana de Saúde, isso implica a necessidade de serem adotadas novas medidas na prevenção da doença nas Américas.

Surtos, hospitalizações e morte por coqueluche continuam acontecendo em todo o mundo. Nos últimos 20 anos, muitos

países têm notificado surtos da doença com maior incidência entre os adolescentes e adultos que, por sua vez, aumenta o risco de infecção em lactentes (Pimentel, 2012).

Medidas de controle da coqueluche nessa faixa etária com o objetivo de proteger os menores de 6 meses de idade, que apresentam as formas graves da doença e não têm tempo de vida suficiente para completar o esquema básico de vacina, devem ser analisadas com atenção (Ballalai, 2013).

As principais estratégias de controle da coqueluche são a manutenção de altas coberturas vacinais e a prevenção de casos secundários por meio de busca ativa de sintomáticos respiratórios entre os contatos dos casos suspeitos e confirmados (Ballalai, 2013).

A palavra inglesa *cocoon* significa “casulo” e é usada para dar nome à estratégia mundial de conscientização e estímulo à proteção de bebês ainda sem defesa imunológica contra a coqueluche. Essa estratégia é importante porque a coqueluche é a quinta causa de morte no mundo em menores de 5 anos. Trata-se de uma iniciativa e recomendação da Global Pertussis Initiative (GPI) de 2001: implementação da estratégia de imunização da família e contactantes próximos de recém-nascidos e lactentes para sua proteção (Ballalai, 2013).

O termo descreve claramente o que está sendo feito em diversos países: cercar o lactente com um “casulo” de imunidade de rebanho, imunizando todos os seus contactos próximos, até que tenha idade suficiente para ter desenvolvido sua própria imunidade com a série de vacinas infantis. A vacinação de adolescentes e adultos em estreito contato com crianças pequenas pode, assim, eliminar parte substancial da enfermidade em bebês, principalmente se altas taxas de cobertura forem alcançadas (Ballalai, 2013).

A vacina para os maiores de 7 anos e adultos é a dTpa, uma vacina que difere da formulação infantil pela concentração reduzida dos toxoides diftéricos e componentes imunogênicos da *B. pertussis*, com perfil de segurança semelhante à vacina dupla do tipo adulto (dT). Essa vacina deve ser indicada para todos os contactantes domiciliares do lactente, além dos profissionais da saúde e outros envolvidos com os cuidados à criança (Ballalai, 2013).

Sendo assim, o GPI, desde 2003, recomenda a inclusão de doses de reforços da vacina coqueluche para indivíduos considerados de maior risco para transmissão da infecção: crianças entre 4 e 6 anos, adolescentes e adultos.

A partir de 2005 diversos países adotaram a dTpa como reforço para adolescentes e adultos, na estratégia *cocooning* ou durante o último trimestre da gestação.

Vacinação de gestantes

Cerca de 60% de todas as hospitalizações infantis e 87% de todas as mortes infantis devido à coqueluche acontecem antes dos 2 meses de idade. A estratégia *cocoon*, implantada nos Estados Unidos desde 2005, reduziu os riscos para os lactentes. No entanto, hoje, considera-se uma melhor estratégia aquela de vacinar a mãe antes do parto, na gestação. A vantagem em vacinar a grávida está na proteção precoce da mãe e na transferência de anticorpos para o feto (Ballalai, 2013).

A concentração de IgG anti*pertussis* em sangue de cordão umbilical é semelhante àquela observada na mãe. Em torno dos 4 meses de vida, não se detectam mais tais anticorpos anti-PT e anti-FHA no bebê. Segundo Edwards (2003), a vacinação da

gestante contra coqueluche não interfere com a vacinação básica do lactente a partir dos 2 meses de vida. A imunização materna poderia ser eficaz para gerar resposta imune e a transmissão de anticorpos protegeria o bebê e o lactente até a vacinação aos 2 meses de vida (Ballalai, 2013).

Terranella *et al.* (2011), com base no padrão de nascimentos nos Estados Unidos em 2009, simularam os resultados com a vacinação da mãe contra coqueluche no pós-parto e no pré-natal. Concluíram que, comparada à vacinação da criança com a série DTpa para criança, a vacinação pré-natal poderia reduzir o total de casos infantis anuais, internações e mortes em 33%, 39% e 51%, respectivamente, enquanto a estratégia *cocoon* (vacinação no pós-parto) reduziria casos infantis, hospitalizações e mortes em 24%, 24% e 21%, respectivamente. A vacinação pré-natal evitaria, portanto, a maioria dos casos nos primeiros dois meses de vida (Figura 1). O custo por caso evitado usando uma estratégia de vacinação pré-natal foi de 177 mil contra 485 mil dólares com a estratégia de vacinar a mãe no pós-parto. As análises mostraram que a vacinação pré-natal evitaria mais casos com menor custo pela ampla gama de parâmetros.

Recomendações atuais

A vacinação de gestantes foi adotada nos Estados Unidos e, no Brasil, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) recomenda a vacinação com dTpa a partir da 20ª semana de gestação. O Ministério da Saúde estuda como incluir a vacina dTpa para as gestantes brasileiras.

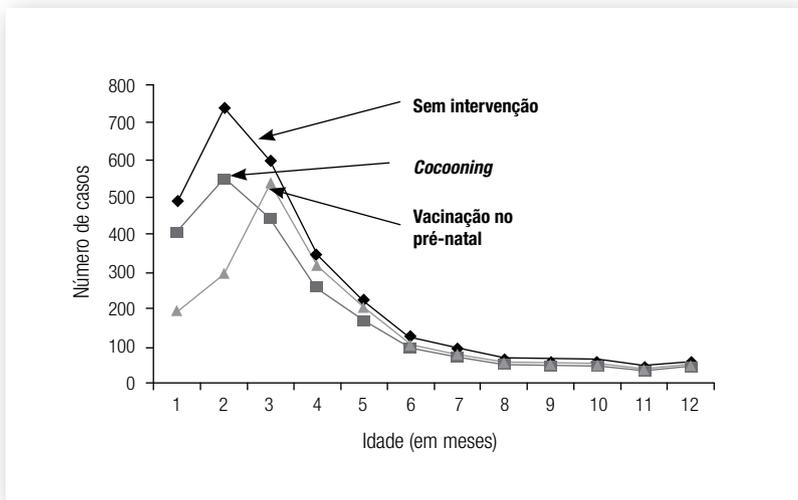


Figura 1. Prevenindo coqueluche no lactente: uma decisão de prevenção comparando vacinação pré-natal e no puerpério.

Considerações finais

A coqueluche é uma doença respiratória altamente contagiosa com taxas de ataque secundárias de cerca de 80% em indivíduos suscetíveis.

Pode causar doença debilitante grave em pessoas de todas as idades, mas pode ser menos grave, e com quadro clínico menos característico em crianças maiores, adolescentes e adultos que tenham sido previamente vacinados.

Os lactentes menores de 1 ano (e principalmente aqueles com menos de 6 meses) apresentam maior risco de doença grave, complicações e óbito. Estima-se que a coqueluche seja causa de mais de 300 mil mortes por ano no mundo, sendo a quinta causa de mortes em menores de 5 anos.

Para melhor reconhecimento de casos, a vigilância da doença no Brasil deve refletir sobre a necessidade da inserção de métodos diagnósticos mais sensíveis, como a PCR, para confirmação de casos de coqueluche, incorporando-a à rotina dos serviços públicos de saúde.

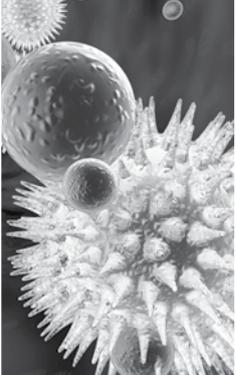
A vacinação de contactantes (crianças, adolescentes e adultos) do lactente menor de 1 ano é a melhor estratégia para evitar casos dessa infecção grave entre eles. Para adolescentes e adultos, recomenda-se a formulação do tipo dTpa.

Na consulta pré-concepção, o ginecologista ou o obstetra deve procurar orientar sobre as vacinas que protegem a gestante de complicações para ela e para o feto ou seu bebê. Durante a gravidez, para proteger o lactente, recomenda-se a vacinação da mulher contra coqueluche, preferencialmente após a vigésima semana de gestação, e também contra influenza, hepatite B e tétano. Caso não vacinada durante a gestação, a puérpera deve ser vacinada contra coqueluche o mais precocemente possível, de preferência antes da alta da maternidade.

Bibliografia

- Ballalai I. Manual prático de imunizações. São Paulo: AC Farmacêutica, 2013 [no prelo].
- Edwards KM. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine*. 2003;21:3483-6.
- Faulkner A, et al. Pertussis. In: Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Manual for the surveillance of vaccine-preventable Disease. 5th ed. Disponível em: www.cdc.gov/pertussis/outbreaks.html [Acesso em 15 out 201115].

- Güris D, Strebel PM, Bardenheier B, Brennan M, Tachdjian R, Finch E, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990–1996. *Clin Infect Dis*. 1999;28(6)1230-7.
- Pimentel AM. Prevalência da coqueluche e avaliação da reação em cadeia de polimerase em tempo real para seu diagnóstico em adolescentes e adultos com tosse prolongada assistidos em unidades de saúde da rede pública da cidade do Recife. [Tese]. Universidade Federal de Pernambuco, CCS, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical; 2012.
- Terranella A, et al. Preventing infant pertussis: a decision analysis comparing prenatal vaccination to cocooning. *IDS* 2011; poster 767.



Vacinação contra HPV após os 25 ou 26 anos de idade – haveria benefício?

Guido Carlos Levi

Duas vacinas HPV (quadrivalente contra HVP6, 11, 16, 18 – Gardasil – Merck & Co; e bivalente 16, 18 – Cervarix – GSK) vem sendo utilizadas já há uma década. Está bem evidente, na atualidade, seu impacto na prevenção da infecção por esse vírus, e consequentemente dos agravos à saúde por ele produzidos. Após alguns anos de experiência positiva, em termos de eficácia e segurança, várias dezenas de países já incorporaram essa vacinação em seu calendário básico, tendo como alvo inicial as meninas e mulheres jovens dos 9 a 10 aos 25 a 26 anos de idade.

Mais recentemente passou-se a discutir novas oportunidades para o uso das vacinas HPV: sexo masculino, mulheres com idade superior aos 25 a 26 anos e aquelas já possivelmente infectadas pelo HPV.

A vacinação do sexo masculino já foi discutida em nosso “Controvérsias 2011”, portanto seguem as outras duas situações.

Mulheres com idade > 25 anos

Estudos com a vacina quadrivalente

Frequentemente ouve-se a indagação sobre qual seria a utilidade da vacina HPV para mulheres com mais idade, por estas presumidamente já estarem frequentemente infectadas pelo HPV. Para responder a essa pergunta foi efetuado o estudo denominado *The Future II Study Group* (2007). Foi estudada a suscetibilidade de mulheres de 24 a 45 anos aos quatro tipos de HPV contidos na vacina: 6, 11, 16 e 18. Verificou-se que dois terços delas eram ainda suscetíveis aos quatro tipos. Naquele um terço com positividade para ao menos um tipo, a maioria era positiva somente para esse tipo, sendo bem menos frequente a positividade para dois ou mais tipos.

Haveria, no entanto, menor soroconversão pós-vacinação em mulheres de 24 a 45 anos? Munoz *et al.* (2009), observaram soroconversão praticamente total:

HPV 6 – 98%

HPV 16 – 99%

HPV 11 – 98%

HPV 18 – 97%

Além disso, verificaram títulos de anticorpos similares nas faixas de 24 a 34 anos e 35 a 45 anos.

Quanto à proteção clínica para a doença ou para a infecção pelos quatro tipos vacinais, após o período de seguimento de 2,2 anos, nas que completaram o esquema de três doses vacinais e não eram previamente infectadas, a proteção observada foi de 90,5%, e 83,1%, quando os tipos avaliados foram somente o 16 e o 18.

Estudos com a vacina bivalente

Schwarz *et al.* (2009), estudando mulheres não infectadas divididas em três faixas etárias (15 a 25, 26 a 45 e 46 a 55 anos) observaram no mês 7, ou seja, um mês após a terceira dose, 100% de soroconversão para os tipos 16 e 18 em todos os grupos, persistindo essa positividade no mês 24. Em relação aos títulos geométricos médios (TGM), comparativamente àqueles verificados após infecção natural, no mês 7 eles foram superiores nas mulheres vacinadas de 46 a 55 anos em 84 vezes para o tipo 16 e 57 vezes para o tipo 18. No mês 24, esses números eram ainda superiores em 16 e 8 vezes, respectivamente, embora o platô então encontrado fosse similar àquele dos 45 a 50 meses pós-vacinação no grupo etário dos 15 aos 25 anos. Nesse mesmo estudo, observaram que a soronegatividade pré-vacinação para ambos os tipos, 16 e 18, foi de 82,9% aos 15 a 25 anos, ainda para 68% dos 26 aos 35 e permanecendo em valores próximos (65,6%) dos 46 aos 55 anos. Quanto à positividade prévia para ambos os tipos foi de somente 2,6%, 6,7% e 9,1%, respectivamente. Também verificaram boa produção de anticorpos em secreção cervicovaginal, com correlação próxima à dos níveis séricos.

Descamps *et al.* (2011) avaliaram a eficácia da vacina bivalente no estudo VIVIANE, com quatro anos de seguimento. Verificaram boa eficácia para NIC1+ ou seis meses de infecção persistente pelos tipos 16 e 18 e evidência de proteção cruzada para os tipos 31 e 45.

Ressalte-se que em todos os estudos citados foi verificada boa tolerância à vacinação, sendo a dor local a queixa mais frequente, embora em poucos casos de maior intensidade.

Vacinação em mulheres jovens já infectadas

Hildesheim *et al.* (2007), empregando a vacina bivalente em mulheres de 18 a 25 anos já HPV-DNA-positivas, analisando a eliminação de HPV 16/18 aos 6 e 12 meses, encontraram resultados praticamente idênticos aos do grupo-controle não vacinado, concluindo não ter a vacina utilidade terapêutica.

Resultados similares foram relatados por Haupt *et al.* (2011) com a vacina quadrivalente, com a conclusão que a vacina não aumenta ou diminui a progressão.

Já no estudo PATRICIA (Lehtinen, 2012; Wheeler, 2012) com a vacina bivalente foi encontrado aumento não significativo de NIC3+ associado aos tipos vacinais. Em comentário editorial na *Nature Medicine*, Smith-McCune sugere serem necessários mais estudos para uma conclusão mais segura quanto à eficácia e à segurança da vacinação de mulheres já infectadas pelo HPV.

Também com a vacina quadrivalente, análise dos resultados dos estudos norte-americanos mostraram ausência de eficácia em mulheres com citologia anormal prévia, bem como aumento não significativo de NIC2+ associado aos tipos 16 e 18 comparativamente ao grupo-controle (Barr, 2008).

Considerações finais

Apesar das dúvidas e da necessidade de novos estudos, a vacinação de mulheres já infectadas pode proteger contra os tipos vacinais que não o causador da infecção, podendo, portanto, ser útil nessa situação, desde que seu emprego tenha só a finalidade profilática, e não terapêutica.

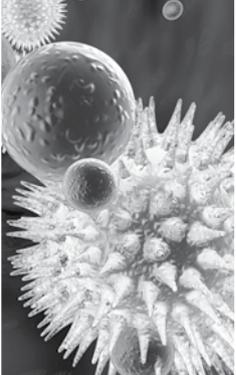
Bibliografia

- Barr E, Gause CK, Bautista OM, Railkar RA, Lupinacci LC, Insinga RP, et al. Impact of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (Types 6,11,16,18) L1 virus – like particle vaccine in a sexually active population of North American women. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198: 261e1-1e11.
- Descamps D, Skinner R, Szarewski A, et al. HPV- 16/18 AS04 – Adjuvanted Vaccine Efficacy in ≥ 26 – year- old women after 4-year follow – up. IPVC. 2011, Berlin, Germany, Abstract 018.06.
- Haupt RM, Wheeler CM, Brown DR, Garland SM, Ferris DG, Paavonen JA, et al.; FUTURE I and II Investigators. Impact of an HPV 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine on progression to cervical intraepithelial neoplasia in seropositive women with HPV 16/18 infection. *Int J Cancer.* 2011;129:2632-42.
- Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC, et al.; Costa Rican HPV Vaccine Trial Group. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 virus-like particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. *JAMA.* 2007;298:743-53.
- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al.; HPV PATRICIA Study Group. Overall efficacy of HPV 16/18 AS04- adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasias: 4 – year end-of-study analysis of the randomized, double- blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:89-99.
- Muñoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonogo J, Ault K, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomized, double blind trial. *Lancet.* 2009;373:1949-57.
- Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A, Wysocki J, Galaj A, Perona P, et al.; HPV Study Group for Adult Women. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04- adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine.* 2009;27:581-7.

Smith-McCune KK. The value of HPV vaccination - editorial comment. *Nature Medicine*. 2012;18:28-9.

The Future II Study Group. Prophylactic efficacy of a quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine in women with virologic evidence of HPV infection. *J Infect Dis*. 2007;196:438-46.

Wheeler C, Castellsague X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al.; HPV PATRICIA Study Group. Cross – protective efficacy of HPV 16/18 ASO4- adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4 – year end – of – study analysis of the randomized, double – blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:100-10.



Uso de vacina antipneumocócica em idoso e adulto

Rosana Richtmann

Antes de discutir as vacinas antipneumocócicas especificamente, alguns fatos sobre a doença pneumocócica invasiva devem ser lembrados:

- Doença pneumocócica invasiva está relacionada à alta mortalidade.
- *Streptococcus pneumoniae* é a principal causa de pneumonia adquirida na comunidade (PAC).
- Existem mais de 90 sorotipos de *S. pneumoniae*.
- Oito a dez destes causam dois terços das infecções graves nos adultos.
- Infecções mais comuns causadas pelo pneumococo são: pneumonia, bacteremia e meningite.

Além disso, existem dados sobre a mortalidade relacionada à doença pneumocócica:

- Um a cada 20 adultos que adquire pneumonia por pneumococo morre.

- Dois a cada dez adultos que adquirem bacteremia morrem.
- Três a cada dez adultos com meningite morrem.

Assim, pode-se constatar que a doença relacionada ao pneumococo apresenta importante carga para a população geral, incluindo a população adulta.

Em relação às formas clínicas mais prevalentes da doença pneumocócica na população adulta, a pneumonia bacterêmica ou não bacterêmica é a mais comum, diferentemente da população pediátrica, pois na base da pirâmide estão as otites médias, seguindo de forma homogênea com a pneumonia, bacteremia e meningite.

Em relação à incidência, a doença tem os maiores coeficientes de incidência nos extremos etários, sendo crianças menores de 5 anos e adultos maiores de 65 anos os mais envolvidos. Por outro lado, ao se analisar a faixa etária com maior incidência de morte, quanto maior a idade do paciente, maior o risco de morrer devido a doença pneumocócica.

Eitan *et al.* relataram, em estudo realizado na Santa Casa de São Paulo, durante seis anos de avaliação de doença pneumocócica invasiva (DPI), 63 casos com isolamento de *S. pneumoniae*. Nessa amostra, 37,5% apresentavam comorbidades, 50% na forma clínica de pneumonia, com positividade na hemocultura em 64% e mortalidade de 47,5%. Esse estudo comprova a elevada mortalidade relacionada à DPI em nosso meio. O dado relevante desse estudo foi que a maioria dos casos de DPI foi causada pelo *S. pneumoniae*, cujos sorotipos estão incluídos na vacina conjugada 13-valente e na vacina polissacarídea 23-valente.

Sabe-se que a presença de doenças crônicas influencia muito o risco de o indivíduo desenvolver DPI, conforme ilustra a tabela 1.

Tabela 1. Influência de doenças crônicas no risco para doença pneumocócica invasiva

Doença	Casos/100.000 pessoas	Vezes de aumento
Adulto saudável	9	0
Diabetes	51	5,8
DPOC	63	7,1
Cardiopatía crônica	94	10,6
Alcoolismo	100	11,3
Tumor sólido	300	34,1
HIV/aids	423	48,1
Câncer hematológico	503	57,1

As vacinas antipneumocócicas se dividem em vacinas polissacarídeas e conjugadas. As polissacarídeas já estão disponíveis no Brasil há muitos anos, muito embora sua utilização seja bastante restrita. Essas vacinas apresentam como características:

- Antígeno independente de células T.
- Escassa imunogenicidade em crianças menores de 2 anos de idade.
- Não induzem memória imunológica.
- Não desencadeiam resposta secundária.
- Não reduzem a colonização da orofaringe.
- Fenômeno de hiporresponsividade (tolerância imunológica) discutível.

Estudos observacionais com a vacina polissacarídea 23-valente mostram eficácia de 50% a 80% para a prevenção da DPI em adultos imunocompetentes, especialmente em jovens saudáveis, no entanto, metanálises recentes a partir de estudos controlados e aleatórios mostram eficácia bem menor, especialmente para a população de idosos. Da mesma forma, não se demonstra eficácia adequada para populações de maior risco, como adultos imunocomprometidos.

Hoje as crianças menores de 6 anos de idade são vacinadas com a conjugada 13-valente e para adultos é utilizada a vacina polissacarídea 23-valente e aguarda-se o licenciamento da vacina conjugada 13-valente, para breve, vacina esta já aprovada em vários países.

Em estudo realizado na população adulta (maiores de 70 anos) foram testadas as duas vacinas (conjugada 7-v *versus* polissacarídea 23-v) em relação à segurança e à imunogenicidade. Os resultados obtidos foram que a vacina conjugada não se mostrou inferior à polissacarídea, e em vários sorotipos a resposta imune foi superior. Após um ano da dose inicial, a população do estudo recebeu uma dose de reforço, sendo que o grupo que inicialmente havia sido vacinado com a vacina conjugada apresentou resposta imune superior quando comparado com o grupo previamente vacinado com a vacina polissacarídea. Assim, esse estudo demonstrou o que já se esperava: é sempre melhor iniciar com vacina conjugada antes da vacina polissacarídea, obtendo-se assim melhor resposta imune.

As vacinas conjugadas, seja a 7-valente ou a 13-valente, já se mostraram muito eficazes, imunogênicas e seguras na população pediátrica. A cobertura dos sorotipos esperada com a vacina 13-valente na população pediátrica, baseando-se nos dados do Sistema

Regional de Vacinas (SIREVA) é de 90%. Na população adulta, a distribuição dos sorotipos é muito mais heterogênea, sendo que 25% dos sorotipos que causam DPI nos pacientes acima de 50 anos não estão contidos na vacina conjugada 13-valente.

Em relação à duração da proteção da vacina polissacarídea 23-valente, podem-se afirmar os seguintes pontos:

- Quanto mais idoso o paciente, mais rápida é a perda dos anticorpos protetores.
- Após três anos da vacina, há acentuada queda do nível de anticorpos de proteção.
- Estudos europeus demonstraram que, após três anos, há níveis de anticorpos protetores iguais aos iniciais.
- O Comitê de Assessoramento de Práticas de Vacinas (ACIP) não recomenda reforço nos indivíduos > 65 anos (exceto se receberam a dose anterior a essa idade).

Segundo o Position Paper da Organização Mundial da Saúde (OMS), de 2012, existe a necessidade de vacinas conjugadas para adultos, cobrindo a maioria dos sorotipos que causam doença grave, e que são responsáveis por germes resistentes, a OMS apoia os esforços para o desenvolvimento desses produtos.

French *et al.* (2010) estudaram a eficácia da vacina conjugada 7-valente na população HIV-positiva comparada com placebo e também a vacina polissacarídea comparada com placebo, a proteção contra pneumonia pneumocócica só aconteceu com a vacina conjugada 7-valente e com a vacina 23-valente não houve nenhuma proteção.

Estudo mais recente que avaliou a imunogenicidade e a segurança da vacina conjugada 13-valente ainda não trouxe dados sobre a sua eficácia em adultos. Espera-se, para o próximo ano

os resultados do estudo CAPITA que está sendo desenvolvido na Holanda, com mais de 85 mil adultos.

ACIP recomenda o uso de vacina conjugada 13-v nos adultos acima de 19 anos de idade e imunocomprometidos.

Recomendação para pacientes adultos não vacinados previamente:

- Adultos maiores de 19 anos de idade com alguma condição de imunossupressão, asplenia funcional ou anatômica, fístulas de LCR ou implantes cocleares, e que nunca receberam previamente vacina conjugada ou polissacarídea, devem receber uma dose da vacina conjugada 13-v, seguida de uma dose da vacina polissacarídea 23-v, com intervalo mínimo de oito semanas.

Recomendação para adultos previamente vacinados com a PPV23:

- Adultos maiores de 19 anos de idade e com alguma condição de imunossupressão e que já haviam recebido uma ou mais doses da PPV23 devem receber uma dose da vacina conjugada 13-v um ou mais anos depois da última dose da PPV23.
- Para aqueles que necessitam de dose adicional da PPV23, deverá ser administrada pelo menos oito semanas depois da vacina conjugada e ao menos cinco anos depois da dose mais recente da PPV23.

Concluindo, ainda faltam dados de eficácia da vacina conjugada na população adulta de uma maneira geral em termos de prevenção de pneumonia pneumocócica. Mas é preciso incentivar o acesso de grande parte da população que pode se beneficiar com mais vacinas antipneumocócicas.

Bibliografia

- Blanchard-Rohner G, Pollard A. Long-term protection after immunization with protein-polysaccharide conjugate vaccines in infancy *Expert Rev. Vaccines*. 2011;10(5):673-84.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease--United States, 1998-2003. *MMWR*. 2005;54:893-7.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Licensure of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for adults aged 50 years and older. *MMWR*. 2012;61(21):394-5.
- French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafuilirwa G, Longwe H, et al. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med*. 2010;362:812-2.
- French N, Nakiyingi J, Carpenter LM, Lugada E, Watera C, Moi K, et al. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*. 2000;355:2106-11.
- Huss A, Scott P, Stuck AE, Trotter C, Egger M. Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(1): 48-58.
- Jackson L, et al. IDSA; Poster LB-3 2011.

National Center for Immunization and Respiratory Diseases: Division of Bacterial Diseases. Date: September 3, 2008.

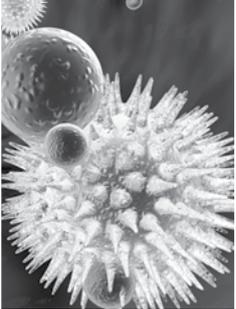
Pollard AJ, Perrett KP, Beverley PC. Maintaining protection against invasive bacteria with protein-polysaccharide conjugate vaccines. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:213-20.

Volpe M, Massaia I, Almeida FJ, Berezin EN. Hospital Based Surveillance of Pneumococcal Invasive Disease Among Patients Over 50 Years. Pôster 2012, ISPPD.

Waterer GW, Kessler LA, Wunderink RG. Medium-term survival after hospitalization with community-acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:910-4.

World Health Organization (WHO). 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec.* 2008;83(42):373-84.

World Health Organization. Global immunization data; January 2008. Disponível em: www.who.int/immunization/newsroom/Global_Immunization_Data.pdf [Acesso em 8 mar 2012].



Vacina febre amarela para idosos: como proceder?

José Geraldo Leite Ribeiro

A recomendação da vacina febre amarela é feita, pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI), para alguns estados brasileiros, incluindo Minas Gerais e os estados das regiões Centro-Oeste e Norte, e alguns municípios dos estados da Bahia, de São Paulo e da Região Sul. A primeira dose é aplicada na rotina, a partir dos 9 meses de idade, fazendo-se reforços de dez em dez anos. Em situações especiais, pode ser aplicada a partir dos 6 meses de idade.

A vacina geralmente utilizada no PNI é de vírus atenuado, cepa 17DD, cultivada em embrião de galinha. É constituída de vírus vivos, atenuados. Sua imunogenicidade situa-se em cerca de 97%, formando anticorpos protetores de sete a dez dias após a vacinação.

Embora não haja contraindicação, o ideal é não aplicá-la no mesmo dia que a vacina tríplice viral ou sarampo. Pode ser aplicada no mesmo dia das demais vacinas. No entanto, caso não seja aplicada no mesmo dia das vacinas vivas injetáveis, deve-se aguardar o período de 30 dias, obviamente excetuando-se as vacinações de

bloqueio de epidemias, ou a impossibilidade dessa conduta antes das viagens.

Toda a população das áreas de risco deve ser vacinada (Figura 1). Os habitantes das outras regiões e maiores de 9 meses de idade devem ser vacinados dez dias antes de se dirigirem para as regiões de maior risco.



Figura 1. Áreas de recomendação de vacinação contra febre amarela, Brasil.

A vacina 17D-204, principalmente utilizada nos serviços privados brasileiros, tem as mesmas características (Brasil 2008; Monath *et al.*, 2008).

Os eventos adversos mais frequentes são: dor local, cefaleia, mal-estar e febre baixa. No entanto, eventos mais graves foram identificados, inclusive com relato de óbitos.

A vacina febre amarela é contraindicada em crianças menores de 6 meses, gestantes, portadores de processos infecciosos agudos, imunodeprimidos, portadores de doença do timo e pacientes com alergia grave ao ovo de galinha e seus derivados. Deve ser avaliado o risco-benefício no caso de pacientes com doença autoimune. Os pacientes HIV-positivos, em risco epidemiológico, são vacinados apenas no caso de apresentarem as condições estabelecidas no Manual dos Centros de Referência em Imunobiológicos Especiais. Recentemente, inclui-se a contraindicação relativa a nutrízes (Brasil 2006, 2008; CDC, 2010).

Em 2001, na revista médica *The Lancet*, autores brasileiros e norte-americanos relataram, pela primeira vez, a inédita ocorrência de evento adverso fatal pela vacina febre amarela, resultado da visceralização do vírus vacinal. No mesmo número da revista, autores norte-americanos relatavam casos semelhantes ocorridos nos Estados Unidos, no entanto, não confirmados laboratorialmente. Desde então chama a atenção naquele país o risco maior em idosos, também relatado em diversos números da *MMWR* (Tabela 1). Esse fato não se tem repetido no Brasil, mas leva frequentemente à dúvida sobre indicar ou não a vacina acima dos 60 anos de idade (Vasconcelos *et al.*, 2001; Martin *et al.*, 2001; Struchiner *et al.*, 2004; CDC, 2010).

Tabela 1. Vacina febre amarela: risco de doença viscerotrópica segundo o Centers For Diseases Control and Prevention (CDC)⁸

Geral	0,3/100 000
> 60 anos	1,8/100 000
< 60 anos	0,1/100 000

Todos os casos até hoje relatados, que se têm conhecimento, ocorreram após a primeira dose da vacina. Portanto, utilizando-se principalmente as orientações do CDC, se fariam as seguintes considerações:

Vacinação de maiores de 60 anos de idade:

- Vacinar os residentes em áreas endêmicas, de acordo com as indicações de rotina. Vacinar também quando não for primeira dose.
- Áreas não endêmicas:
 - Vacinar apenas os que se dirijam para áreas de risco, esclarecendo o vacinado sobre os riscos (verificar com atenção essas áreas).
 - Havendo exigência internacional em área considerada sem risco: avaliar risco-benefício com o cliente.

Bibliografia

- Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Manual de Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais. Brasília, 2006, 155 p.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância à Saúde. Guia de Vigilância Epidemiológica. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
- CDC. Centers for Diseases Control and Prevention. Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding—Brazil, 2009. MMWR. 2010;59:130-2.
- CDC. Centers for Diseases Control and Prevention. Yellow Fever Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2010;59:RR7.
- Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJ, Holmes DA, Tseng J, et al. Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases. Lancet. 2001;358:98-104.

- Monath TP, Cetron MC, Teuwen DE. Yellow fever vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. Vaccines. Sao Paulo: Saunders Elsevier; 2008.
- Struchiner CJ, Luz PM, Dourado I, Sato HK, Aguiar SG, Ribeiro JG, et al. Risk of fatal adverse events associated with 17 DD yellow fever vaccine. *Epidemiol Infect.* 2004;003:1-8.
- Vasconcelos PF, Luna EJ, Galler R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VL, et al.; Brazilian Yellow Fever Vaccine Evaluation Group. Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil: a report of two cases. *Lancet.* 2001;358:91-7.

