

CONTROVÉRSIAS em imunizações

Renato Kfoury • Guido Levi • Sônia Faria

Editores

2016



CONTROVÉRSIAS em imunizações

Renato Kfoury • Guido Levi • Sônia Faria
Editores

2016



Controvérsias em Imunizações – 2016

Copyright© 2016 Renato Kfourri, Guido Levi e

Sônia Faria e (coordenadores)

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)

LEVI, Guido

L664c Controvérsias em imunizações : 2016 / Renato Kfourri,
Guido Levi, Sonia Faria. – São Paulo: Segmento Farma, 2016.

124 p.

ISBN 978-85-7900-099-7
Inclui bibliografia

1. Imunização. 2. Vacinação – Brasil. 3. Política de saúde –
Brasil. I. Levi, Guido. II. Faria, Sônia. 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
2016

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seu(s) autor(es).
MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA À CLASSE MÉDICA.

CONTROVÉRSIAS em imunizações

Renato Kfoury • Guido Levi • Sônia Faria
Editores

2016



Introdução

Mais uma vez a SBIIm promoveu seu já tradicional encontro “Controvérsias em Imunizações”.

Nesta edição de 2016, realizada em Florianópolis, pudemos contar com a experiência de renomados especialistas na área da vacinologia que discutiram com profundidade temas polêmicos e atuais, com base na extensa revisão da literatura recente, mas, principalmente, em suas experiências pessoais.

Temos certeza que esta publicação resume o atual “estado da arte” em que se encontram muitas questões referentes às imunizações em nossa prática diária.

Informações preciosas que certamente contribuirão para a atualização do profissional da saúde dedicado à prevenção de doenças pela vacinação.

Boa leitura!

Os editores

Sumário

- 1 Alterações no calendário da pólio: IPV e OPV bivalente. Por que precisamos?
Lily Yin Weckx
- 5 Proteção para caxumba – duas ou três doses?
Reinaldo de Menezes Martins
- 13 Vacinação de alérgicos ao ovo e ao leite: como conduzir
Sônia Maria de Faria
- 19 Vacina HPV para adolescentes meninas e meninos: duas doses são suficientes?
Mônica Levi
- 27 Prevenção da doença pneumocócica em adultos: qual é o melhor esquema?
Renato de Ávila Kfourri
- 35 Uso de BCG em recém-nascidos de gestantes que utilizaram imunossupressores: adiar ou vacinar?
Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia
- 45 Compensação por eventos adversos vacinais: é chegada a hora?
Guido Carlos Levi

- 51 Vacina tríplice acelular para adultos, doses repetidas e intervalos ideais: como fazer?
Aroldo Prohmann de Carvalho
- 65 Vacina zika e novas vacinas: qual é o tempo entre a concepção e a utilização?
Alexander R. Precioso
- 73 Intercambialidade de vacinas: o que pode?
Isabella Ballalai
João Claudio Jacó Pinto
- 81 Vacina meningocócica quadrivalente ACWY: recomendar no primeiro ano de vida?
Isabella Ballalai
- 93 Vacinas rotavírus: qual é a melhor vacina no cenário epidemiológico atual?
Ricardo Q. Gurgel
Victor S. Santos
- 103 Vacina febre amarela: uma só dose é suficiente?
José Geraldo Leite Ribeiro
- 109 Dengue: quem devemos vacinar prioritariamente?
Gabriel Oselka

1

Alterações no calendário da pólio: IPV e OPV bivalente. Por que precisamos?

Lily Yin Weckx

A vacina poliomielite inativada (IPV), licenciada em 1955, está disponível apenas na forma trivalente, contendo os três sorotipos P1, P2 e P3.

A vacina poliomielite oral (OPV) foi licenciada inicialmente em 1961 como vacina monovalente (mOPV), seguida pela formulação trivalente (tOPV), em 1963. A vacina OPV bivalente (bOPV contendo os poliovírus P1 e P3) foi licenciada em 2009. Em abril de 2016, houve uma mudança global, sincronizada, da vacina tOPV para bOPV, e a partir daí a tOPV não mais estará disponível.

Por que precisamos dessa mudança?

Desde a resolução da Assembleia Mundial da Saúde, em 1988, de erradicar a pólio, houve redução de mais de 99% dos casos e, em 2015, apenas dois

países mantiveram a circulação do poliovírus selvagem (Afeganistão e Paquistão). O poliovírus tipo 2 foi erradicado em 1999, e o tipo 3 está muito próximo da erradicação. Até a erradicação global, a vacinação deve ser mantida, pois enquanto a pólio circular em qualquer lugar, todos os países estarão sob o risco de reintrodução do vírus selvagem.

Apesar do sucesso, o uso da vacina pólio oral evidenciou importantes problemas quanto à segurança: paralisia associada à vacina no vacinado ou em seus contatos próximos (VAAP) e paralisia por vírus derivado da vacina (VDPV). Esses riscos levaram a Organização Mundial da Saúde (OMS) a tomar a decisão de, após a erradicação, cessar de forma sincronizada a imunização rotineira com OPV. Segundo a OMS, “após a erradicação do poliovírus selvagem, o uso continuado da vacina pólio oral (OPV) comprometerá o objetivo de um mundo livre de poliomielite”.

Os VDPV foram reconhecidos pela primeira vez em 2000, durante um surto de pólio parálitica em Hispaniola (República Dominicana e Haiti). O risco desses surtos aumenta em locais com baixa cobertura vacinal. O vírus vacinal (Sabin) pode, depois de prolongada replicação no meio ambiente, recombinar com enterovírus e readquirir a neurovirulência e transmissibilidade levando à paralisia ou a surtos de poliomielite parálitica. Os VDPV são geneticamente divergentes da cepa Sabin vacinal original em $> 1\%$ para P1, $> 0,6\%$ para P2 e $> 1\%$ para P3.

Desde seu reconhecimento, os surtos de paralisia por VDVP vêm sendo registrados em vários países com aumento progressivo, sendo a maioria associada ao componente P2 da vacina tOPV. Em 2014, 56 casos de pólio parálitica causados por VDPV foram notificados em cinco países. Destes, 55 foram por P2 e um por

P1. Vale lembrar que o poliovírus P2 selvagem foi erradicado em 1999. Os surtos de pólio parálitica por VDPV, descritos atualmente, foram causados por P2 derivado da vacina.

Portanto, a vacina OPV utilizada com sucesso para prevenir poliomielite, pode causar paralisia por VAAP ou por VDPV.

Originalmente, a estratégia global era erradicar todos os três tipos de poliovírus selvagens para então cessar o uso da tOPV. No entanto, os seguintes argumentos justificam a imediata retirada do componente P2 da vacina tOPV e a mudança global da tOPV para bOPV, mesmo antes da erradicação global de todos os poliovírus:

- O poliovírus selvagem tipo 2 já foi erradicado;
- O poliovírus vacinal tipo 2 é responsável na atualidade por aproximadamente 40% dos casos de paralisia associada à vacina (VAAP);
- O poliovírus vacinal tipo 2 é responsável no momento por aproximadamente 98% das paralisias por vírus derivados da vacina (VDPV);
- O componente vacinal tipo 2 interfere com a indução da imunidade dos tipos 1 e 3 e a soroconversão para estes sorotipos é maior com a bOPV do que com a tOPV.

Como parte da estratégia de mudança, a OMS recomenda que todos os países que usam a OPV exclusivamente tenham introduzido pelo menos uma dose de IPV na rotina, antes da transição. O objetivo dessa dose é garantir imunidade para P2 durante e após a retirada do componente P2, com a mudança de tOPV para bOPV.

Em 2012, o Brasil introduziu a vacina IPV, adotando o esquema sequencial de vacinação contra poliomielite: as duas

primeiras doses com IPV e a terceira dose com OPV; reforços com OPV.

Em 2016, passamos para esquema primário com IPV, aos 2, 4 e 6 meses e reforços aos 15 meses e 4 anos com vacina pólio oral, agora bivalente (bOPV), contendo os poliovírus P1 e P3.

Referências bibliográficas

Global Polio Eradication Initiative. Polio Eradication & Endgame Strategic Plan 2013-2018. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2013. Disponível em: www.polioeradication.org/Portals/0/Document/Resources/StrategyWork/PEESP_EN_US.pdf. Acesso em: 7 abr 2014.

Nathanson N, Kew OM. From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *Am J Epidemiol.* 2010;172(11):1213-29.

Orenstein WA; Committee on Infectious Diseases. Eradicating polio: how the world's pediatricians can help stop this crippling illness forever. *Pediatrics.* 2015;135(1):196-202.

Sutter RW, John TJ, Jain H, Agarkhedkar S, Ramanan PV, Verma H, et al. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9753):1682-8.

World Health Organization. IPV recommended for countries to mitigate risks and consequences associated with OPV2 withdrawal. SAGE November 2012 meeting documentation. Geneva, Switzerland: World Health Organization; November 2012. Disponível em: www.who.int/immunization/sage/meetings/2012/november/news_sage_ipv_opv_nov2012/en/. Acesso em: 7 abr 2014.

World Health Organization. Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016. *Wkly Epidemiol Rec.* 2016;12(91):145-68.

2

Proteção para caxumba – duas ou três doses?

Reinaldo de Menezes Martins

Embora não seja grave, a caxumba é causa frequente de meningite asséptica, geralmente benigna, além de outras complicações, como ooforite e orquite, que em geral não causam esterilidade. As complicações são mais frequentes em adultos do que em crianças. Além disso, é causa de absentéismo escolar por vários dias, o que é um transtorno nessa era em que ambos os pais geralmente trabalham fora de casa.

A vacina de caxumba foi recomendada para imunização de rotina nos Estados Unidos em 1977, em uma dose, e a incidência caiu de 50 a 251 por 100.000 na era pré-vacinal para 2 por 100.000, em 1988. Após a implantação da vacina MMR com duas doses, em 1989, a incidência de caxumba declinou ainda mais, para 0,1/100.000, em 1999. Nos últimos dez anos, entretanto, surgiram epidemias importantes por caxumba, com a maioria dos casos em adolescentes e adultos jovens, a maioria

com duas doses de vacina. Estima-se que uma dose tenha a efetividade de 78%, variando de 49% a 92%, e duas doses, 88%, variando de 66% a 95%. Em um surto em escolares adolescentes em 1988-89, nos Estados Unidos, o risco de caxumba foi cinco vezes maior nos estudantes que tinham uma dose, comparados com os que tinham duas. Surto semelhante foram descritos em muitos outros países, até mesmo no Brasil. Essas epidemias nos anos recentes e a ocorrência da doença em vacinados, caracterizando falhas vacinais, têm causado preocupações.

As falhas vacinais podem ser primárias ou secundárias. Contribuem para as falhas primárias problemas na rede de frio, aglomerações em lugares fechados, características da doença e do vírus da caxumba, questões de prioridades em saúde pública, não vacinação e acúmulo de suscetíveis, variações genéticas do vírus, peculiaridades imunológicas individuais de natureza genética e questões ligadas à produção. As falhas secundárias, pelo menos em parte, devem-se à queda da imunidade ao longo do tempo (*waning immunity*). Ainda se pode referir às pseudofalhas, devido a parotidites que não são causadas pelo vírus da caxumba (por exemplo, parainfluenza), ou intumescimento da parótida por cálculo, entre outras causas.

Aproximadamente um terço dos casos de caxumba não causa aumento de parótida, então não são diagnosticados. A caxumba é uma doença de longo período de incubação (12 a 25 dias) e os vírus são eliminados na saliva desde sete dias antes do início do intumescimento das parótidas até oito dias depois do início. A vacinação e a aplicação de imunoglobulina após o contágio são ineficazes. Todas essas características tornam a caxumba uma doença de controle difícil.

A caxumba, no que se refere ao controle, não é uma doença prioritária, pois sequer é de notificação compulsória no Brasil. Entretanto, a disponibilidade de vacina eficaz, de baixa reatogenicidade (causa poucos eventos adversos locais e sistêmicos comuns), elevada segurança (raramente causa eventos adversos graves), e que pode ser aplicada na mesma injeção com as vacinas de sarampo e rubéola (MMR, ou tríplice viral), ou sarampo, rubéola e varicela (MMRV, ou tetraviral) fez com que fosse incorporada aos programas de imunização.

As coberturas vacinais com a vacina tríplice viral no Brasil são ótimas para a primeira dose, mas deixam a desejar para a segunda dose, embora tenha havido melhora em anos recentes (Figura 1). A homogeneidade de cobertura também deixa a desejar. Isso pode propiciar o acúmulo de suscetíveis e a ocorrência de surtos.

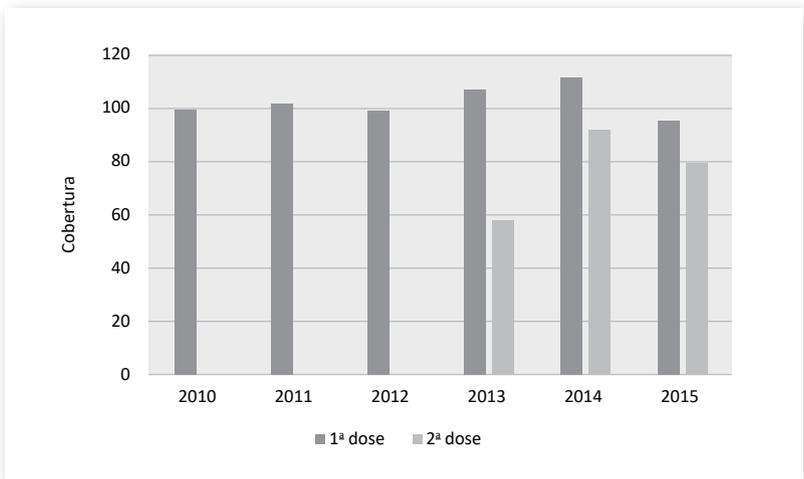


Figura 1. Coberturas vacinais tríplice e tetraviral em crianças de 1 ano de idade, Brasil.

Fonte: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária (SVS), Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações (CGPNI)

No município do Rio de Janeiro, em 2015, foram investigados 2.383 casos de caxumba, com quase 80% destes na faixa etária de 10 a 19 anos. O estado vacinal era desconhecido em 66,9% dos casos, 5,6% tinham uma dose, e 27,4% tinham comprovante de duas doses.

O vírus da caxumba pertence à família *Paramyxoviridae*, gênero *Rubulavirus*. Sua estrutura é mostrada na Figura 2.

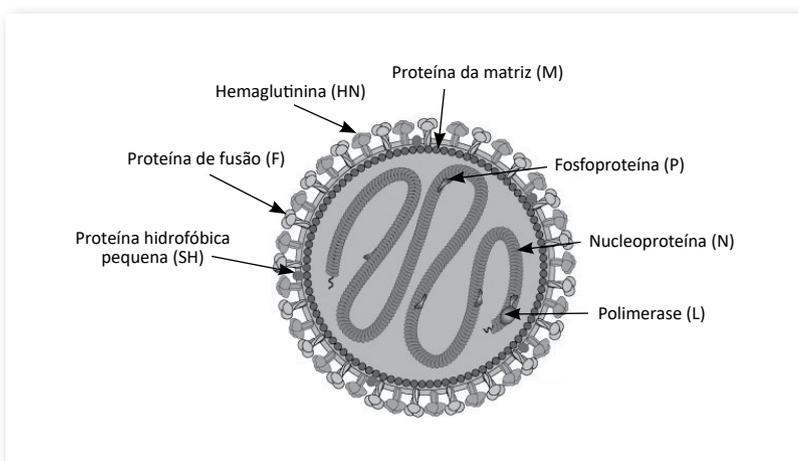


Figura 2. Vírus da caxumba.

Fonte: ViralZone 2009, Swiss Institute of Bioinformatics.

A genotipagem é baseada na proteína SH, e já foram identificadas 12 linhagens de vírus, que têm interesse epidemiológico, mas não guardam relação com a imunogenicidade.

A proteína HN (hemaglutinina-neuraminidase) é a principal responsável por respostas imunológicas de neutralização. A sequência de aminoácidos da proteína HN não é ótima para a interação de linfócitos B com células T-CD4, o que pode afe-

tar a memória imunológica. Por essa razão, o vírus da caxumba, até mesmo o selvagem, evoca anticorpos de baixa afinidade com poucas células de memória, diferentemente dos vírus do sarampo e da rubéola. Reinfecções são possíveis, mesmo na presença de anticorpos IgG e neutralizantes. Além disso, variações na proteína HN e sítios adjacentes podem dar margem a escapes vacinais.

Quanto aos fatores genéticos dos indivíduos, o haplótipo *A*26-Cw*12-B*38* é associado com maior resposta imunológica. O *HLA-DQB1*0303* é associado a títulos de anticorpos mais baixos e o *B62*, associado a maior linfoproliferação. Alelos de *DRB1*, *DQA1* e *DQB1* são associados com variações nas respostas imunes proliferativas. A presença do alelo *SNP rs2201584*, dentro do gene *IL12RB2* e a presença do alelo A de *rs373889* dentro do gene *IL12RB1* foram associadas fortemente aos níveis de anticorpos e linfoproliferação após duas doses de vacina.

A avaliação da eficácia vacinal é dificultada porque não existe correlato sorológico de proteção para caxumba, embora se aceite que os níveis de anticorpos Elisa e neutralizantes se associam à proteção. Não há associação entre a imunidade mediada por células e a proteção. A neutralização não é bem padronizada e, na experiência do autor, não modifica os resultados obtidos por testes Elisa.

Os métodos sorológicos utilizam em geral o Elisa e os estudos com a vacina utilizada pelo Programa Nacional de Imunizações (GSK/Bio-Manguinhos, cepa RIT 4385) foram realizados com o kit Enzygnost® da Siemens, com ponto de corte de 231 U/mL.

Como já mostrado em trabalho anterior do autor, os resultados dos estudos clínicos de soroconversão para caxumba com a cepa RIT 4385, vacina MMR, mostraram variação de 77% a 97%, com os resultados mais baixos em anos recentes. Com a vacina

MMRV, as soroconversões variam de 84% a 97%. Esses estudos foram realizados com a mesma cepa vacinal, o mesmo kit diagnóstico e o mesmo ponto de corte. As razões para essas variações, na resposta imune entre os diferentes estudos, não são claras. Entretanto, os resultados de imunogenicidade mais baixos são mais compatíveis com os resultados de efetividade.

Numerosos estudos indicam que o tempo decorrido desde a última vacinação se associa a declínio de anticorpos, mas os estudos sobre as falhas vacinais de acordo com o tempo decorrido desde a última vacinação são contraditórios. Fiebelkom *et al.* vacinaram com uma terceira dose 656 adultos jovens que haviam recebido duas doses. Os títulos de anticorpos subiram temporariamente, com a tendência de retorno aos níveis anteriores no prazo de um ano. As pessoas com os títulos mais baixos permaneceram com títulos mais baixos um mês e um ano após a vacinação. Esse estudo sugere que a resposta vacinal obedece a um padrão individual predeterminado e que uma terceira dose não resolve as falhas vacinais.

A utilização de uma terceira dose para controle de surtos provavelmente seja pouco eficaz, mas a experiência é limitada. O Center for Disease Control and Prevention (CDC) afirma que os dados disponíveis são insuficientes para recomendá-la ou não. Se for decidido utilizá-la, recomenda-se o registro adequado das vacinações e dos casos de caxumba, para que se acumule mais experiência sobre a efetividade dessa medida. Não há experiência com uma terceira dose, na rotina.

A adoção de uma terceira dose, ademais, cria problemas de produção, pois a vacina de caxumba tem baixo rendimento industrial, sendo difícil de se produzir em larga escala. Além disso, a quantidade de vírus da caxumba na vacina tetraviral MMRV

(25.000 CCID50) é muito maior que na vacina tríplice viral MMR (5.000 CCID50). A vacina varicela também tem baixo rendimento, e essas questões afetam a disponibilidade das vacinas MMR e MMRV.

Conclui-se que ainda há muitas incógnitas sobre a resposta imune à vacina caxumba e a sua efetividade. É bem possível que as falhas vacinais sejam devidas a uma combinação de fatores. A medida prioritária e mais factível em curto prazo é obter coberturas altas e homogêneas (95% ou mais) com duas doses das vacinas tríplice viral/tetraviral (uma dose de cada ou duas doses da tetraviral).

As informações disponíveis não permitem garantir que aumentar o número de doses (além de duas) resolverá as falhas vacinais, além de ser algo de difícil implementação. É preciso ainda encontrar um meio de tornar a resposta imune mais robusta e duradoura.

Há necessidade de uma nova vacina de caxumba, provavelmente utilizando técnicas de engenharia genética, com ou sem adjuvantes, para obter um produto mais imunogênico, sem aumento de eventos adversos.

Apesar das limitações, a vacina de caxumba atual é segura e valiosa para o controle da doença, desde que haja coberturas altas e homogêneas, com duas doses.

Referências bibliográficas

- American Academy of Pediatrics. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book). Illinois: American Academy of Pediatrics, 2015.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013. MMWR. 2013;62:1-34.
- Fiebelkorn AP, Coleman LA, Belongin EA, Freeman SK, York D, Bi D, et al. Mumps antibody response in young adults after a third dose of measles-mumps-rubella vaccine. Open Forum Infect Dis. 2014;1:1-9.

- Heininger U, Bonhoefer J. Interstrain antigenic variability of mumps viruses (Letter to the Editor). *Clin Infect Dis*. 2008;46:150-1.
- Homan EJ, Bremel RD. Are cases of mumps in vaccinated patients attributable to mismatches in both vaccine T-cell and B-cell epitopes? *Hum Vaccin Immunother*. 2014;102:290-300.
- Martins RM. Surtos de caxumba: oportunidade de reavaliar o programa de vacinação. *Revista Imunizações (SBIIm)*. 2015;8:18-20.
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Application of pharmacogenomics to vaccines. *Pharmacogenomics*. 2009;10:837-52.

3

Vacinação de alérgicos ao ovo e ao leite: como conduzir

Sônia Maria de Faria

A vacinação de indivíduos alérgicos ao ovo e/ou ao leite é motivo de preocupação pelo risco de reação de hipersensibilidade com a aplicação de vacinas que apresentem na composição derivados desses alimentos. Embora as reações de hipersensibilidade a vacinas ocorram raramente, recomenda-se que medicação, equipamentos e profissional de saúde habilitado a tratar anafilaxia estejam disponíveis em todos os locais onde são administradas vacinas.

A alergia ao ovo está associada a componentes proteicos da clara, como a ovoalbumina. A alergia ocorre quando as proteínas (alérgenos) são reconhecidas pelo hospedeiro como “estranhas”, desencadeando uma resposta do sistema imune. Os sintomas se iniciam, em geral, nos dois primeiros anos de vida, coincidindo com a introdução de ovo na dieta. É o segundo tipo mais frequente de alergia alimentar em crianças, sendo precedido apenas pela

alergia ao leite de vaca. A prevalência de alergia ao ovo é estimada em 1,6% no primeiro ano de vida e cumulativa de 2,4% a 2,6% nos primeiros dois anos.

As vacinas cultivadas em material derivado de ovos embrionados são: febre amarela – cultivo ocorre em ovos embrionados de galinha (maior quantidade de proteínas); influenza – o cultivo é realizado em fluido alantoide de ovos embrionados de galinha; e tríplice viral (SCR) – o cultivo se dá em fibroblastos de embrião de galinha (quantidade proteica insignificante).

Estudos atuais indicam que crianças com alergia ao ovo, mesmo aquelas com reações de hipersensibilidade graves, são de baixo risco para desenvolver reação anafilática à vacina SCR isolada ou combinada (SCR + varicela). As reações alérgicas têm sido associadas a outros componentes da vacina, como gelatina. Portanto, crianças com alergia ao ovo podem e devem receber as vacinas SCR e SCRv, sem necessidade de precauções especiais.

Em relação à vacina influenza, o risco de reação alérgica depende da quantidade de proteína (ovoalbumina) presente na vacina. As vacinas atuais de influenza contêm menos de 0,7 micrograma de ovoalbumina por dose de 0,5 mL, considerada quantidade proteica insuficiente para desencadear uma reação alérgica.

Diversos estudos têm avaliado a vacina influenza em pacientes alérgicos ao ovo. No total de 27 estudos, 4.315 pacientes foram avaliados, sendo 656 com história de reação alérgica grave após ingestão de ovo. Nenhuma reação anafilática foi relatada. Ocasionalmente, alguns pacientes desenvolveram reação alérgica leve (urticária ou discreta sibilância). No entanto, a frequência dessas reações foi semelhante em pacientes-controle sem alergia ao ovo.

Atualmente, existem claras evidências de que a vacina influenza pode ser administrada com segurança a pacientes com alergia ao ovo, e assim possa protegê-los de uma doença que causa milhares de hospitalizações e mortes todos os anos. O risco de não vacinar esses pacientes claramente excede o risco da vacinação. Nos pacientes com anafilaxia ao ovo, constatou-se que não é necessário realizar testes com a vacina ou aplicá-la em doses fracionadas, mas recomenda-se observar o paciente por 30 minutos em ambiente adequado, com equipamentos e pessoal técnico habilitado para reconhecer e tratar eventuais reações (as quais podem ocorrer também por sensibilidade a outros componentes da vacina). Quando não se dispõe das condições ideais para vacinação, deve-se seguir a recomendação do Ministério da Saúde do Brasil que contraindica a vacina para pessoas com história de reação anafilática em doses anteriores, bem como a qualquer componente da vacina ou alergia grave relacionada a ovo de galinha e seus derivados.

A vacina febre amarela (VFA), por conter maior quantidade de proteínas derivadas do ovo, é contraindicada para pacientes que apresentam história prévia de reação anafilática a ovo. No entanto, em situações de risco elevado para febre amarela, os indivíduos com história de hipersensibilidade leve ou moderada ao ovo de galinha e seus derivados devem recebê-la em serviços capacitados para o atendimento de reações de hipersensibilidade aguda. No caso de reação de hipersensibilidade desencadeada pela VFA, há contraindicação para doses subsequentes.

A associação entre alergia ao leite e vacinas não é tão evidente quanto à relacionada à alergia ao ovo. Há relatos na literatura de alguns casos isolados de anafilaxia desencadeados por vacinas que apresentavam na composição proteínas derivadas do leite, com-

posição esta nem sempre de conhecimento dos prescritores. No Brasil, na Campanha Nacional de Seguimento contra o Sarampo, em 2014, foi utilizada uma vacina tríplice viral de origem indiana (Serum Institute of India), que ocasionou reações anafiláticas em crianças com história de alergia ao leite de vaca (ALV). Com o surgimento dessas reações constatou-se que a vacina tinha na composição lactoalbumina hidrolizada. A conduta do Programa Nacional de Imunizações (PNI) na ocasião foi orientar para que fosse realizada uma triagem individual pré-administração da vacina e, se a criança apresentasse história positiva de ALV, a vacinação deveria ser postergada ou efetuada utilizando-se vacina de outro laboratório produtor. Há relatos também de reação anafilática com outras vacinas contendo lactoalbumina, como a vacina pólio oral utilizada durante campanha nacional de vacinação na Argentina, em 2009, quando foram registrados quatro casos de reação anafilática grave imediatamente após administração da vacina em crianças com história de ALV.

Considerando que esse tipo de alergia alimentar é mais comum na infância, com prevalência variável de 2% a 6%, predominando no primeiro ano de vida, pode-se deduzir que a maioria das vacinas utilizadas nos programas de imunização não apresenta na composição proteínas derivadas do leite, caso contrário, ter-se-ia maior número de reações de hipersensibilidade notificadas. Embora não se encontrem na literatura recomendações específicas em relação à vacinação de pacientes com ALV, considera-se prudente, sempre que possível, identificar as vacinas que apresentam proteínas derivadas do leite na composição e contraindicá-las aos pacientes com ALV, substituindo-as por outras sem este componente proteico.

Referências bibliográficas

- American Academy of Pediatrics. Active Immunization – Vaccine Safety. In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015. pp.43-56.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Informe técnico: Alerta: Campanha Nacional de Seguimento contra o Sarampo 2014. Novembro de 2014.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de vigilância epidemiológica de eventos adversos pós-vacinação. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- Fernandes FR, Cocco RR. Parecer técnico ASBAI e SBIm sobre a Vacina Influenza em alérgicos a ovo – abril de 2016. Disponível em: www.sbim.org.br. Acesso em: 27 abr 2016.
- Franceschini F, Bottau P, Caimmi S, Crisafulli G, Lucia L, Peroni D, et al. Vaccination in children with allergy to non active vaccine components. Clin Translational Med. 2015;4(3):1-8.
- Grohskopf LA, Sokolow LZ, Olsen SJ, Bresee JS, Broder KR, Karron RA. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2015-16 Influenza Season. MMWR. 2015;64(30):818-25.
- Kelso JM. Drug and Vaccine Allergy. Immunol Allergy Clin N Am. 2015;35:221-30.
- Martorell A, Alonso E, Boné J, Echeverría L, López MC, Martín F, et al.; Food Allergy Committee of SEICAP. Position document: IgE mediated allergy to egg protein. Allergol Immunopathol. 2013;41(5):320-36.
- Parisi CAS, Smaldini PL, Gervason ME, Maspero JF, Docena GH. Hypersensitivity reactions to the Sabin vaccine in children with cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2012;43:249-54.

4

Vacina HPV para adolescentes meninas e meninos: duas doses são suficientes?

Mônica Levi

A discussão sobre estratégias e esquemas alternativos de vacinação contra o papilomavírus (HPV) tem sido tema recorrente em *Controvérsias*, nos últimos anos. Esse fato, por si só, denota a existência de dúvidas acerca do assunto, apesar de o esquema reduzido de doses já ter sido aceito e adotado em programas nacionais de imunização de muitos países, inclusive do Brasil.

Com uma década de uso das vacinas HPV – HPV2 e HPV4, dispõe-se de dados consistentes de eficácia e segurança de ambas, assim como resultados muito positivos do impacto em saúde pública nos países que introduziram a vacinação contra o HPV em seus programas.

As barreiras enfrentadas inicialmente pelos países que incorporaram a vacinação contra o HPV nos calendários foram de ordem econômica – custo

elevado e dificuldades em conseguir adesão ao esquema completo de três doses preconizadas no esquema-padrão, sendo as taxas de coberturas vacinais progressivamente menores para segundas e terceiras doses. Esses obstáculos motivaram pesquisas de esquemas alternativos, com possível redução do número de doses, assim como intervalos diferentes daqueles preconizados no esquema-padrão.

A premissa para se avaliar a possibilidade de vacinação com menor número de doses partiu da excelente resposta imunológica verificada com ambas as vacinas em pré-adolescentes e adolescentes com menos de 15 anos de idade, sendo o pico dos títulos de anticorpos entre 9 e 13 anos de idade, justamente a faixa etária-alvo da maioria dos programas de imunização contra o HPV.

Por questões éticas óbvias, não é possível avaliar desfechos clínicos em população de pré-adolescentes e adolescentes antes do início da atividade sexual. O licenciamento das vacinas HPV a partir dos 9 anos de idade deu-se então com base em estudos de ponte, inferindo-se a efetividade em menores de 15 anos pelos parâmetros imunológicos. Muitos estudos com as duas vacinas compararam títulos de anticorpos obtidos com três doses aplicadas na faixa etária de 9 a 14 anos com aqueles obtidos em adolescentes mais velhas e mulheres jovens de 16 a 25-26 anos, faixa etária esta na qual a eficácia clínica está comprovada. Menores de 15 anos responderam com altos títulos de anticorpos, sendo em média duas vezes maiores do que os verificados em mulheres jovens de 16 a 25-26 anos. Com base nesse achado, iniciaram-se pesquisas de avaliação de imunogenicidade em meninas com menos de 15 anos de idade com duas doses comparando-se com o esquema de três doses em mulheres jovens que receberam esquema-padrão. Os resultados foram contundentes em demonstrar a não inferioridade da resposta imune com apenas duas doses em meninas com menos de 15 anos.

Considerando os parâmetros imunológicos e reconhecendo as vantagens econômicas e logísticas para aumentar a adesão à vacinação, em 2014 a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou um documento em que se pronuncia favorável à adoção do esquema de duas doses em jovens com menos de 15 anos, esperando assim obter melhores taxas de cobertura vacinal. Ressalta, porém, nesse mesmo documento, que seja considerada prioridade máxima à pesquisa da efetividade do esquema reduzido de doses e seguimento das coortes vacinadas para se comprovar a eficácia clínica e acompanhar a duração da proteção.

Diretrizes para vacinação com duas doses: recomendações da OMS – 2014

- O esquema de duas doses (com intervalo mínimo de seis meses) é recomendado para meninas com menos de 15 anos de idade (mesmo para aquelas que estiverem com mais de 15 anos por ocasião da segunda dose);
- O intervalo sugerido entre as duas doses é de no máximo 12 a 15 meses;
- Se por qualquer razão, o intervalo entre as primeira e segunda doses for mais curto que cinco meses, uma terceira dose é recomendada com pelo menos seis meses de intervalo em relação à primeira;
- O esquema de três doses (0, 1-2, 6 meses) permanece recomendado para jovens e mulheres com idade ≥ 15 anos e para indivíduos imunocomprometidos, inclusive para aqueles que vivem com HIV/aids;
- Essas recomendações aplicam-se às duas vacinas (HPV2 e HPV4), para meninas.

O Reino Unido publicou, em maio de 2014, a decisão de adotar duas doses para meninas com menos de 15 anos de idade e estabeleceu as diretrizes para mudança do esquema a partir de setembro de 2014, mantendo o esquema-padrão de três doses para pessoas com 15 anos e acima. Outros países passaram a adotar e seguir o esquema reduzido de doses, como Canadá, Suécia, África do Sul e Áustria. Paulatinamente, órgãos regulatórios de diversos países foram licenciando o novo esquema, e a adoção de duas doses em programas de vacinação aparece desde então como uma tendência mundial. O Ministério da Saúde do Brasil publicou em outubro de 2015 nota informativa anunciando a mudança do esquema estendido, em vigor no país desde março de 2014, para esquema de duas doses adotado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) a partir de janeiro de 2016, válido para meninas de 9 a 13 anos de idade.

Atualmente estão disponíveis dados de alguns estudos observacionais de países que avaliaram o impacto do esquema de duas doses.

Na Costa Rica, país que utiliza a vacina HPV2 na rotina, não se evidenciou diferença significativa contra nova infecção pelos HPV 16 e 18 em mulheres de 18 a 25 anos de idade que receberam uma, duas ou três doses da vacina.

Na Escócia, observou-se significativa redução de nova infecção pelos HPV 16 e 18 em mulheres vacinadas com HPV2 com duas ou três doses, apesar da proteção cruzada para HPV 31, 33 e 45 ter sido significativa somente naquelas que receberam três doses.

Na Austrália, mulheres vacinadas com HPV4 que receberam uma, duas ou três doses apresentaram redução importante do risco de lesões pré-neoplásicas de baixo grau quando comparadas com não vacinadas. Entretanto, somente as mulheres que recebe-

ram três doses tiveram redução significativa de lesões pré-neoplásicas de alto grau (NIC2, NIC3, AIS), sugerindo que esquema reduzido de doses ofereça proteção limitada contra lesões de alto grau. Ressaltaram os autores dessa análise que a amostragem foi pequena, não permitindo conclusões definitivas.

Outra avaliação observacional comparou mulheres não vacinadas com as que receberam três doses, sendo que algumas receberam menos de três doses. Verificaram que o risco para nova infecção foi inversamente proporcional ao número de doses; quanto mais doses, menor o risco. No entanto, ressaltaram que as mulheres que receberam menos doses de vacina eram mais velhas do que as completamente vacinadas e, portanto, mais prováveis de já terem sido infectadas previamente à vacinação, o que pode ter contribuído para a eficácia reduzida nas parcialmente vacinadas.

Na Dinamarca, um estudo com HPV4 avaliou risco de verrugas genitais (VG) em população vacinada. Verificaram diminuição do risco nas que receberam pelo menos uma dose de vacina comparativamente com não vacinadas, porém não houve estratificação do risco de acordo com o número de doses.

Na Suécia, a redução do risco de VG em meninas de 10 a 16 anos de idade vacinadas com HPV4 foi proporcional ao número de doses; quanto mais doses, menor foi o risco de adquirir VG. Postulou-se que 59 casos/100.000 pessoas/ano são prevenidos a mais, quando se fazem três doses comparativamente a duas doses.

Órgãos regulatórios de diversos países e a própria OMS, apesar de favoráveis à adoção do novo esquema, reconhecem lacunas no conhecimento de alguns aspectos com apenas duas doses: correlação da resposta imune com eficácia clínica; duração da proteção e dados de efetividade e imunogenicidade

de duas doses com a vacina nonavalente (HPV9), que em breve substituirá a vacina HPV4. No entanto, recomendam que a adoção do esquema reduzido não deva ser postergado e que tais aspectos ainda não esclarecidos deverão estar disponíveis nos próximos anos com o seguimento das coortes de vacinados com duas doses.

Encontra-se em fase III o estudo de avaliação de segurança e imunogenicidade da vacina HPV9 com esquema de duas doses, cujo objetivo primário será a comparação dos títulos de anticorpos obtidos em meninas e meninos de 9 a 14 anos de idade com duas doses aplicadas com 6 a 12 meses de intervalo, comparando-se com os títulos obtidos em mulheres jovens que receberam esquema-padrão de três doses.

Vacinação com esquema reduzido para o sexo masculino

Os meninos não participaram dos estudos de esquema reduzido de doses citados neste capítulo por não pertencerem ao grupo-alvo dos programas de imunização contra o HPV na maioria dos países. Porém nos estudos de imunogenicidade com esquema-padrão de três doses em pré-adolescentes e adolescentes com menos de 15 anos verificou-se que o sexo masculino apresenta resposta imune robusta, até mesmo com títulos de anticorpos ligeiramente superiores aos verificados em meninas da mesma faixa etária. Como o licenciamento das vacinas e a adoção de esquema de duas doses tiveram base em parâmetros imunológicos, não há nenhuma plausibilidade biológica para se imaginar que meninos não terão resposta imune tão satisfatória quanto as meninas com esquema reduzido de doses.

Nos países em que o sexo masculino passar a ser incluído no programa de vacinação contra o HPV, certamente o esquema adotado será o mesmo que para o sexo feminino.

Encontra-se em fase III um estudo de avaliação da vacina HPV9 com apenas duas doses, participando pré-adolescentes e adolescentes de 9 a 14 anos de idade de ambos os sexos. Os dados disponíveis até o momento suportam a recomendação de duas doses de HPV9 com intervalo de 6 a 12 meses para ambos os sexos, na faixa etária de 9 a 14 anos.

Enquanto se aguarda a disponibilização de evidências de eficácia clínica e proteção de longa duração com duas doses, e pensando na proteção individual, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) adota conduta mais conservadora preconizando a manutenção do esquema-padrão de três doses, considerando os dados consistentes de estudos de uma década com as vacinas HPV, permitindo assegurar efetividade e proteção de longa duração.

Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Nota informativa nº 149, de 2015/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Brasília. Outubro de 2015.
- Dobson SR, Mc Neil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajden M, et al. Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women. *JAMA*. 2013;309(17):1793-802.
- Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al.; CVT Vaccine Group. Proof -of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103:1444-51.
- Reino Unido. Programa de Vacinação. Disponível em: www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/147915/Green-Book-chapter-4.pdf. Acesso em 8 fev 2015.

- Romanowski B, Schwarz TF, Ferguson LM, Peters K, Dionne M, Schulze K, et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Hum Vaccin.* 2011;7(12):1374-86.
- Smolen KK, Gelinas L, Franzen L, Dobson S, Dawar M, Ogilvie G, et al. Age of recipient and number of doses differentially impact human B and T cell immune memory responses to HPV vaccination. *Vaccine.* 2012;30(24):3572-9.
- Toh ZQ, Licciardi PV, Fong J, Garland SM, Tabrizi SN, Russell FM, Mulholland EK. Reduced dose human papillomavirus vaccination: An update of the current state-of-the-art. *Vaccine.* 2015;33:5042-50.
- Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kjaer SK, Meijer CJ, et al. Use of nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. *Vaccine.* 2016;34(6):757-61.
- World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position Paper, October 2014. N° 43, 2014,89,465-92. Disponível em: www.who.int/wer/2014/wer8943.pdf. Acesso em 8 fev 2015.

5

Prevenção da doença pneumocócica em adultos: qual é o melhor esquema?

Renato de Ávila Kfourri

Este tema, dentro da vacinologia, talvez seja um dos mais controversos e não é à toa que tem sido revisitado nos últimos encontros com bastante frequência e entusiasmo.

A doença pneumocócica é cercada de muitas variáveis, o que torna a avaliação da utilização de vacinas profiláticas um enorme desafio.

Seus vários sorotipos, que variam temporal e geograficamente, sofrem pressão pelo uso de vacinas (fenômeno da substituição) e sua distribuição difere entre as faixas etárias. Os desfechos clínicos a serem analisados vão desde doenças leves, de mucosa, como otites, sinusites e pneumonias adquiridas na comunidade (PAC), até formas graves, invasivas, como pneumonias bacterêmicas, sepse, meningites e outras.

Além disso, avaliar o impacto da vacinação no estado de portador da bactéria na criança é ferramenta

crucial para definir o alcance da proteção indireta em adultos e idosos e é indissociável da discussão dentro das estratégias de prevenção da doença pneumocócica nesta população.

Soma-se a isso o crescente surgimento de cepas de pneumococos resistentes à penicilina, que traz uma preocupação ainda maior em relação aos sorotipos circulantes e ao manejo clínico dos casos.

Na criança, um número menor de sorotipos é responsável pela maioria das infecções pneumocócicas e a maior parte delas se apresenta como otites, sinusites, pneumonias (bacterêmicas ou não) e menos frequentemente, porém com maior gravidade, formas invasivas, especialmente a meningite.

Já no adulto, há diversidade maior de sorotipos e o principal desfecho clínico a ser considerado é a pneumonia, que representa a quase totalidade dos casos de doença pneumocócica nessa faixa etária.

Há muito se reconhecem os extremos das idades como os principais fatores de risco para o desenvolvimento de infecções pneumocócicas, e condições crônicas e imunossupressão, congênita ou adquirida, estas últimas tão frequentes em idosos, aumentam em muito o risco para estas doenças.

Shea *et al.* demonstraram o risco aumentado para pneumonias pneumocócicas em adultos quando múltiplas condições clínicas subjacentes estão presentes, evidenciando um efeito somatório desses fatores.

Kyaw *et al.* demonstraram o risco relativo aumentado para doença pneumocócica invasiva (DPI) em pacientes com diversas enfermidades crônicas e diferentes graus de imunossupressão.

Com a utilização de vacinas conjugadas em larga escala na faixa pediátrica, se tem observado grande impacto na redução de casos de doença causada pelos sorotipos vacinais nas demais faixas etárias, tornando muito dinâmica a avaliação do benefício

da utilização de vacinas conjugadas em adultos e idosos, especialmente em programas públicos.

A redução da circulação de sorotipos contidos na vacina conjugada 10-valente, utilizada desde 2010 no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil, tem levado a um aumento de casos de doença invasiva por sorotipos não vacinais, especialmente os tipos 3, 6A e 19A, que juntos já representam cerca de 30% dos casos de doença invasiva entre crianças no Brasil.

Essa tendência dos casos de DPI em crianças ocorrerem por sorotipos não contidos na vacina deve se manter, já que os casos remanescentes tendem a ser por sorotipos diferentes daqueles vacinais, por não estarem cobertos pela vacina e também pelo fenômeno da substituição.

A magnitude do impacto na redução desses sorotipos em adultos e idosos tem-se mostrado de intensidade similar à observada na criança, como tem sido demonstrado em outros países, como Reino Unido e Canadá, que publicaram recentemente dados de redução de DPI em idosos após a vacinação de crianças, em proporção semelhante à observada na faixa pediátrica.

Indiscutível é a necessidade de se oferecer o melhor esquema para aqueles com condições de maior risco, muito mais vulneráveis às infecções pneumocócicas do que idosos saudáveis.

Vacinas pneumocócicas

Vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente (VPP23)

Foi uma das primeiras vacinas desenvolvidas contra o pneumococo. Contém, na sua composição, polissacárideos capsulares dos sorotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F e 33F.

Por se tratar de vacina polissacarídea tem limitações, como a curta duração de proteção e a não eliminação do estado de portador.

É indicada rotineiramente para indivíduos imunocomprometidos e portadores de doenças crônicas.

No Brasil, desde 1992 é disponibilizada nos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIEs) para pacientes de alto risco, e desde 1999 para adultos com mais de 60 anos de idade institucionalizados.

Principais características

- Eficaz na prevenção de DPI em jovens. Essa prevenção nos idosos é assunto controverso, embora alguns estudos relatem proteção ao redor de 50% a 80% para as formas invasivas;
- Menor eficácia nas PAC em idosos;
- Menor eficácia em imunocomprometidos;
- Não erradica pneumococo da nasofaringe, portanto não gera proteção de rebanho;
- Proteção de curta duração;
- Fenômeno da hiporresponsividade; estudos demonstram que com vacinas polissacarídicas, quanto maior o número de doses, pior a resposta imunológica.

São muito controversos os dados de eficácia em estudos controlados com a vacina pneumocócica na prevenção de DPI e PAC em adultos saudáveis ou portadores de imunodeficiências.

Em recente publicação em Taiwan, Tsai *et al.* demonstraram, em indivíduos com mais de 75 anos de idade, a redução de 60% nas hospitalizações por pneumonia, 70% de redução de casos de

doença invasiva e 90% de redução de mortes por pneumonia no primeiro ano após utilização de VPP23.

Vacina pneumocócica conjugada 13-valente (VPC13)

Contém polissacarídeos capsulares dos sorotipos 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F, conjugados à proteína carreadora CRM₁₅₇.

Inicialmente utilizada em crianças, tem licenciamento hoje ampliado para todas as faixas etárias. Faz participar da resposta imune os linfócitos T, gerando memória imunológica e atuando no estado de portador.

Principais características

- Eficaz na prevenção da doença pneumocócica invasiva em crianças e idosos;
- Reduz o estado de portador em até 97%, erradicando o pneumococo da nasofaringe, protegendo indiretamente grupos não vacinados;
- Possibilita, em teoria, reforços, pois não apresenta fenômeno da hiporresponsividade;
- Eficácia para prevenção de PAC em torno de 45% em idosos saudáveis e 75% para formas invasivas.

Recomendação para vacinação de idosos

Alguns países, como os Estados Unidos, optaram pelo esquema sequencial de imunização de idosos saudáveis, iniciando com a VPC13 e após 12 meses uma dose da VPP23.

Para aqueles que já receberam uma dose da VPP23, a recomendação é aguardar pelo menos um ano para aplicação da VPC13.

Para indivíduos com menos de 65 anos de idade, uma segunda dose da VPP23 deve ser aplicada cinco anos após a primeira.

Esse esquema deverá ser reavaliado em 2018, em função dos dados acumulados de proteção indireta e efetividade desse esquema naquele país.

A Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) entende que no Brasil, pela utilização no PNI da vacina conjugada 10-valente na criança e pelo efeito rebanho em adultos e idosos ainda não claramente demonstrado, o esquema sequencial, em nível individual, é a melhor opção à luz das evidências atuais, e preconiza, no calendário de vacinação do idoso, a utilização de ambas as vacinas iniciando o esquema com a VPC13, e 6 a 12 meses após a VPP23.

Conclusões

- A incidência e a letalidade das infecções pneumocócicas invasivas e não invasivas é maior nos extremos etários (muito jovens e mais velhos) e a presença de comorbidades e estilo de vida aumenta o risco de morte em adultos;
- Embora haja alguma limitação no uso da VPP23, ela continua sendo utilizada pela maioria dos países na prevenção de PC e DPI em grupos vulneráveis;
- O uso da VPC13 em adultos, em saúde pública, em associação com a VPP23 continua sendo controverso, e no Brasil, necessita-se de mais tempo de seguimento para avaliar o benefício de uma eventual introdução.
- Em pacientes imunocomprometidos, a utilização do esquema sequencial parece consenso na literatura e deveria ser rotineira;

- Em saúde individual, à luz dos conhecimentos atuais, o esquema sequencial (VPC13 + VPC23) para idosos saudáveis, com doenças crônicas ou imunocomprometidos, parece ser a melhor conduta (preconizada pela SBIm).

Referências bibliográficas

- Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, et al. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med.* 2015;372:1114-25.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). ABCs Reports: *Streptococcus pneumoniae*, 1997–2014. Disponível em: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/surv-reports.html> [Acesso em: 23 maio 2016].
- Kyaw MH, Rose CE Jr., Fry AM, Singleton JA, Moore Z, Zell ER, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. *J Infect Dis.* 2005;192:377-86.
- Public Health England. Pneumococcal disease infections caused by serotypes in Prevenar 13 and not in Prevenar 7. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/pneumococcal-disease-caused-by-strains-in-prevenar-13-and-not-in-prevenar-7-vaccine/pneumococcal-disease-infections-caused-by-serotypes-in-prevenar-13-and-not-in-prevenar-7>. Acesso em: 23 mar 2016.
- Shea KM, Pelton SI, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Edelsberg J. Rethinking risk for pneumococcal disease in adults: the role of risk stacking. *Open Forum Infect Dis.* 2015;2(1):ofv020.
- Sociedade Brasileira de Imunizações[SBIm]. Calendário de vacinação do idoso. Disponível em: <http://sbim.org.br/images/calendarios/calend-sbim-idoso-2016-17.pdf>. Acesso em: 8 nov 2016.
- Tsai YH, Hsieh MJ, Chang CJ, Wen YW, Hu HC, Chao YN, et al. The 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine is effective in elderly adults over 75 years old—Taiwan's PPV vaccination program. *Vaccine.* 2015;33(25):2897-902.

6

Uso de BCG em recém-nascidos de gestantes que utilizaram imunossupressores: adiar ou vacinar?

Tânia Cristina de Mattos Barros Petraglia

Introdução

Vários aspectos merecem considerações na abordagem da vacinação de crianças nascidas de mães que foram submetidas a algum tratamento imunossupressor durante a gravidez ou a lactação. Na atualidade, muitas mulheres postergam a gestação, o que acaba coincidindo com o risco do aparecimento de outras doenças, que requerem terapias imunossupressoras, como doenças autoimunes e câncer, principalmente de mama. Por outro lado, o aumento no arsenal terapêutico e o surgimento de novos medicamentos, que levam a diferentes graus de imunossupressão, prolongam a vida de muitas mulheres portadoras de doenças crônicas, mas também criam novas demandas para estudos

sobre os reflexos desses medicamentos no sistema imune das pacientes, dos bebês nascidos dessas mulheres e implicações para a imunização.

O uso de vacina inativada em indivíduos que fazem uso de terapia imunossupressora não oferece riscos adicionais para eventos adversos, porém, na dependência do grau de imunossupressão, a eficácia pode ser comprometida. Por outro lado, as vacinas virais atenuadas em geral são contraindicadas, salvo algumas drogas em doses baixas e em situações especiais, que o uso passa a ser permitido, mas apenas com orientação de especialistas.

Ao se indicar vacinação para indivíduos em uso de drogas imunossupressoras, alguns aspectos devem ser considerados, quais sejam: tipo de medicamento, dose e tempo de uso. A utilização simultânea de mais de um imunossupressor piora a resposta vacinal.

Em virtude das limitações éticas para ensaios clínicos sobre drogas na gestação, a experiência armazenada é embasada, em geral, em relatos de casos. Das drogas aprovadas pela US Food and Drug Administration (FDA), menos de 10% dispõem de informações sobre riscos para bebês.

Sobre o tema, ainda que limitada, a maior experiência com uso de imunossupressores na gestação e seu impacto no conceito está relacionada ao uso de drogas para doenças intestinais inflamatórias e reumatológicas. Em relação ao uso de drogas para tratamento de neoplasias em gestantes, os trabalhos são ainda mais limitados e relacionados ao câncer de mama, principalmente.

Considerações sobre a vacina BCG

A indicação da vacina BCG para bebês de gestantes que utilizaram imunossupressores é um assunto controverso, ainda pouco

estudado e abordado de forma restrita em manuais de imunização de alguns poucos países.

Os manuais internacionais de imunizações e os manuais do Ministério da Saúde do Brasil para Eventos Adversos Pós-Vacinação e de Procedimentos para Vacinação abordam o assunto de forma genérica e preconizam precauções gerais e contraindicações para uso da vacina BCG. Compilando dados de vários manuais podem-se chegar às seguintes recomendações.

Precauções gerais

- A vacina deverá ser adiada até três meses após o tratamento com imunodepressores ou com corticosteroides em dose elevada;
- A vacinação também deve ser adiada em recém-nascidos com menos de 2.000 g até que atinjam este peso;
- Adiar em caso de familiares com imunodeficiência congênita, até o esclarecimento diagnóstico.

Contraindicações

- Indivíduos portadores de imunodeficiência primária ou adquirida;
- Indivíduos acometidos de neoplasias malignas;
- Pacientes em tratamento com corticosteroides em dose elevada (equivalente à dose de prednisona de 2 mg/kg/dia para crianças até 10 kg ou de 20 mg/dia ou mais para indivíduos acima de 10 kg) por período superior a duas semanas;
- Pacientes em uso de outras terapias imunodepressoras (quimioterapia antineoplásica, radioterapia, entre outros);
- Grávidas.

Considerações sobre neoplasias e gestação

O câncer de mama, ainda que raro na gravidez, vem aumentando devido à mudança no comportamento feminino de engravidar mais tardiamente, tornando-se o mais comum durante a gravidez e o aleitamento, com estimativa de 1 caso para cada 3.000 gestantes. Para o tratamento podem ser utilizados quimioterapia, radiação, hormônios e biológicos, com diferentes impactos sobre o feto e após o nascimento. Algumas drogas para quimioterapia podem ser utilizadas nos segundo e terceiro trimestres da gestação, mas não além de 35 semanas, evitando assim comprometimento do sistema imunológico do bebê após o nascimento. A radiação e o tratamento hormonal são contraindicados durante a gestação e os biológicos requerem avaliações, discutidas em tópicos a seguir.

Considerações sobre o uso de biológicos na gestação e durante o aleitamento materno

Biológicos são produtos fabricados a partir de biotecnologia. Podem ser anticorpos monoclonais, proteínas de fusão celular, anti-interleucinas e bloqueadores da coestimulação do linfócito T, que inativam determinados alvos constituídos por células, citocinas e mediadores imunes presentes de forma anormal na circulação. Atualmente muito utilizados para o tratamento de doenças reumatológicas e intestinais inflamatórias. Ver Quadro 1 para detalhamento de alguns biológicos e suas estruturas.

Os anticorpos monoclonais da classe IgG passam para o feto através da placenta a partir do segundo trimestre da gestação,

Quadro 1. Biológicos mais utilizados e respectivas estruturas.

Fármaco	Estrutura
Adalimumabe	A-TNF-Ac monoclonal humano IgG1
Etanercepte	A-TNF-proteína de fusão
Infliximabe	A-TNF-Ac monoclonal humano-murino IgG1
Golimumabe	A-TNF-Ac monoclonal humano IgG1
Certolizumabe	A-TNF-fragmento Fab pequilado
Rituximabe	Ac monoclonal anti-CD20 (células B)

até mesmo podendo alcançar títulos mais altos nos bebês do que nas mães, como no caso da utilização de infliximabe e adalimumabe. Já as proteínas de fusão, como etanercepte e certolizumabe, têm passagem retrita transplacentária e os níveis nos bebês são menores do que nas mães.

O rituximabe, um anticorpo monoclonal anti-CD20, quando utilizado no terceiro trimestre da gestação, é um depletor de linfócitos B para o bebê, segundo alguns poucos relatos de casos, cujos índices só voltaram à normalidade após os 6 meses de vida.

Há relato em literatura de um bebê falecido aos 4 meses de vida por disseminação da vacina BCG. O bebê foi exposto intraútero ao infliximabe, devido ao tratamento materno por doença de Crohn. A criança foi vacinada com BCG aos 3 meses de vida.

Embora haja detecção de alguns biológicos no leite materno, os níveis sanguíneos na criança decaem após o nascimento, mesmo mantendo o aleitamento materno e aparentemente não comprometem a imunidade do bebê.

Considerações sobre imunização de bebês expostos a drogas imunossupressoras durante a gestação. O que recomendam os consensos e diretrizes mais recentes

- The Australian Immunisation Handbook recomenda o uso da vacina BCG para bebês a partir de 6 meses de vida, no caso de exposição a biológicos intraútero, e para as demais vacinas atenuadas ainda não estão disponíveis dados, embora a vacina rotavírus também não seja recomendada nesse caso. Vacinas inativadas estão liberadas;
- O Consenso de Toronto para manejo da doença intestinal inflamatória na gestação recomenda:
 - ASA (aminossalicilato), corticoide, tiopurina e anti-TNF: manter aleitamento materno;
 - Metotrexato: evitar aleitamento materno;
 - Para bebês expostos à terapia com anti-TNF durante a gestação, vacinas atenuadas estão liberadas a partir de 6 meses de vida. Vacinas inativadas liberadas livremente.
- The European League Against Rheumatism (EULAR) recomenda:
 - Prednisona, hidroxicloroquina, cloroquina, sulfasalazina, azatioprina, ciclosporina e colchicina: permitidas na gravidez e na lactação;
 - A ciclofosfamida pode ser justificada para tratar doenças que ameacem a vida nos segundo e terceiro trimestres de gestação. Contraindica-se no aleitamento materno;
 - Metotrexato, micofenolato: contraindicado na gestação e no aleitamento materno.

- Apenas crianças expostas a biológicos antes de 22 semanas de gestação podem receber vacinas, inclusive atenuadas, de acordo com protocolos de vacinação habituais;
- Crianças expostas a biológicos ao final do segundo trimestre de gestação e durante o terceiro trimestre recebem as vacinas inativadas de acordo com os calendários habituais, porém as vacinas atenuadas, como BCG, somente a partir de 6 meses de vida.

Conclusão

As repercussões sobre o uso de imunossupressores na gestação e o impacto no conceito constituem amplo campo para estudos, devido às citadas limitações, porém mantém-se de forma clara a restrição do uso da vacina BCG antes de 6 meses de vida para os bebês expostos a biológicos durante a gestação.

Referências bibliográficas

- American Cancer Society. Learn about cancer. Disponível em: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/pregnancy-and-breast-cancer>. Acesso em 20 abr 2016.
- Bogas M, Leandro MJ. Biologic therapy and pregnancy. A systematic literature review. *Acta Reumatol Port*. 2011;36:219-32.
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Eventos Adversos Pós-Vacinação. 3rd ed. 2014. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/01VACINA/manual_Eventos_adversos.pdf [Acesso em 20 abr 2016].
- Brasil. Ministério da Saúde. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. 2014. Disponível em: http://www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/01VACINA/manual_procedimentos_2014.pdf. Acesso em 20 abr 2016.

- Calabrese LH, Calabrese C, Kirchner E. The 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(5):723-4.
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Medications and Pregnancy. Disponível em: <http://www.cdc.gov/pregnancy/meds/index.html>. Acesso em 20 abr 2016.
- Chakravarty EF, Murray ER, Kelman A, Farmer P. Pregnancy outcomes after maternal exposure to rituximab. *Blood*. 2011;117:1499-506.
- Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010; 4(5):603-5.
- Clowse MEB. The use of anti-TNF medications for rheumatologic disease in pregnancy. *Int J Womens Health*. 2010;2:199-209.
- Dezfoli S, Melmed GY. Vaccination issues in patients with inflammatory bowel disease receiving immunosuppression. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;8(8):504-12.
- Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):795-810.
- Habal FM, Huang VW. Review article: a decision-making algorithm for the management of pregnancy in the inflammatory bowel disease patient. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35:501-15.
- Horst S, Kane S. Biologic agents in pregnancy and breastfeeding. *Gastroenterol Clin N Am*. 2014;43:495-508.
- Hyrich KL, Verstappen SMM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatology*. 2014;53:1377-85.
- Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:228-33.

- Klink DT, Elburg RMV, Schreurs, van Well GT. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clin Dev Immunol.* 2008;2008:271363.
- Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al.; IBD in Pregnancy Consensus Group.; Canadian Association of Gastroenterology. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology.* 2016;150:734-57.
- Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann NY Acad Sci.* 2014;1317:32-8.
- Rashier JF, Moutschen M, Gompel AV. Vaccinations in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Rheumatology.* 2010;49:1815-27.
- Sachdeva P, Patel BG, Pate BK. Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian J Pharm Sci.* 2009;71(1): 1-7.
- Stengel JZ, Arnold HL. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol.* 2008;14(19):3085-7.
- The Australian Immunisation Handbook. 10th ed. 2013. Disponível em: [http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/7B28E87511E08905CA257D4D001DB1F8/\\$File/Aus-Imm-Handbook.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/7B28E87511E08905CA257D4D001DB1F8/$File/Aus-Imm-Handbook.pdf). Acesso em 20 abr 2016.
- Zelinkova Z, de Haar C, de Ridder L, Pierik MJ, Kuipers EJ, Peppelenbosch MP, van der Woude CJ. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:1053-8.

7

Compensação por eventos adversos vacinais: é chegada a hora?

Guido Carlos Levi

Sabe-se que certo percentual de indivíduos, felizmente pequeno, se recusa a receber determinada vacina, às vezes várias ou até todas, e também toma igual atitude em relação aos dependentes, em particular aos filhos. Isso pode ser devido a uma série de fatores: crença religiosa ou filosófica, falta de indicação ou até contra-indicação por profissional médico responsável pelos cuidados de saúde da família, ou até simples descaso com a própria proteção ou de pessoas sob sua responsabilidade. No entanto, é outro o fator mais comumente associado à não utilização das imunizações, apesar do evidente sucesso na erradicação ou na redução acentuada de doenças que já foram um flagelo no passado, e algumas até em épocas bem recentes, esse fator está ligado a uma preocupação com a segurança das vacinas.

Com o desaparecimento ou pelo menos uma marcante redução na incidência dessas patologias é

muito comum haver esquecimento quanto ao risco por elas representado, e em consequência haver a tendência de aumento dos temores de potenciais efeitos adversos dos agentes imunizantes e redução na valorização nos benefícios por eles proporcionados. E isso ocorre apesar de as informações trazidas por estudos científicos bem conduzidos demonstrarem que na atualidade a segurança das vacinas é extremamente elevada.

Em consequência, em vários países surgiram “bolsões” de indivíduos não adequadamente vacinados, representando um perigo para a saúde não só deles próprios, mas também de toda a comunidade a que pertencem.

E paralelamente começaram a se tornar comuns, em alguns países, dos quais os Estados Unidos são o melhor exemplo, numerosos processos legais nessa área, envolvendo principalmente os fabricantes de vacinas, mas também os responsáveis pela administração. A Justiça muitas vezes se viu em dificuldades para diferenciar eventos adversos, realmente provenientes de imunizações, de outros problemas com relação somente cronológica com a aplicação do agente imunizante em tela. Muitas vezes havia apresentação de queixas de manifestações totalmente desprovidas de qualquernexo com a vacinação acusada de ter originado determinado transtorno, de menor ou até maior gravidade. Com isso, o número de processos legais nessa área teve crescimento de tal monta que levou a indústria farmacêutica a se retrair nesse campo. A maioria dos fabricantes de vacinas cessou a produção, e o grande produtor remanescente ameaçou fazer o mesmo. O desinteresse na continuação em produzir vacinas acabou trazendo riscos sérios de desabastecimento, assim como a interrupção na pesquisa de novas vacinas.

Para contornar esse grave problema, em 1988, foi criado o National Vaccine Injury Compensation Program (NVICP), que estabeleceu uma compensação pecuniária extrajudicial para qualquer evento adverso que resultasse em morte ou consequência grave devido à aplicação de uma vacina. Para que isso pudesse ser efetuado, a lei incluiu uma “tabela de lesões”, providenciando uma lista de eventos adversos merecedores de compensação, bem como o período aceitável para cada requerimento. Essa tabela é periodicamente atualizada.

A compensação, nos casos considerados fundamentados, cobre despesas médicas e legais, perda da capacidade futura de trabalho remunerado, e até 250 mil dólares por dores e sofrimento, o mesmo valor podendo ser atingido em caso de morte. Se certos requerimentos mínimos são observados pode haver compensação por despesas legais mesmo em casos de solicitações recusadas.

O fundo que sustenta esse programa vem de uma taxa de 75 centavos de dólar em cada dose vendida de vacina licenciada e recomendada pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Nos primeiros dez anos do programa, 42% das requisições foram consideradas merecedoras de compensação. Até 2010, o fundo havia distribuído cerca de 3 bilhões de dólares para queixosos cuja solicitação foi considerada válida, estando esse valor hoje provavelmente na casa dos 4 bilhões. Ressalte-se que os requerentes são obrigados a se absterem de qualquer ação na justiça comum até o veredito final do caso, porém estão livres de perpetuar ações judiciais após essa promulgação, caso considerem a decisão do NVICP insatisfatória.

No Brasil, os primeiros passos foram dados em 1975, por meio da Lei nº 6.259, que dispôs sobre a organização das ações da Vigilância Epidemiológica, sobre o Programa Nacional de

Imunizações (PNI) e sobre a notificação compulsória de doenças. No ano seguinte, a Lei nº 6.360 dispôs sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos e afins. O Decreto nº 79.094, de 1977, regulamentou essa lei.

Novo avanço nesse campo foi dado pela Portaria nº 577, de 1978, em que o Ministério da Saúde recomendou à Câmara Técnica de Medicamentos do Conselho Nacional de Saúde que adotasse as providências necessárias à viabilização de um sistema nacional de vigilância farmacológica, com a finalidade de notificação, registro e avaliação das reações adversas dos medicamentos registrados pelo Ministério. Em 2008, surgiu a Portaria Conjunta nº 92, dispondo sobre o estabelecimento de mecanismos de articulação entre a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), a Secretaria de Vigilância em Saúde e o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde da Fundação Oswaldo Cruz sobre Farmacovigilância de Vacinas e outros Imunobiológicos.

Ressalte-se que algumas vigilâncias sanitárias estaduais já apresentam seus próprios centros estaduais de farmacovigilância: Bahia, Paraná, Rio de Janeiro, Santa Catarina e São Paulo. Além disso, algumas instituições como universidades, hospitais e outras também já possuem centros de farmacovigilância atuantes.

Isso já pode representar um primeiro passo para o início da discussão sobre esse tema em nosso meio, pois é óbvio que o assunto terá de ser enfrentado entre nós em prazo não muito distante. De fato, o Comitê Técnico Assessor de Imunizações (CTAI), do Ministério da Saúde, já iniciou sua análise, até mesmo com a criação, em maio de 2013, de um grupo de trabalho para estudar a matéria. No entanto, trata-se de assunto bastante complexo, envolvendo aspectos políticos (aprovação do Execu-

tivo e do Legislativo), administrativos (estabelecimentos de uma “corte” para o julgamento das requisições de reparação, criação de grupo de trabalho responsável pela elaboração de tabela de eventos adversos possivelmente relacionados com imunizações, prazos para aceitação de solicitações, atualização periódica do conteúdo da tabela) e econômicos (origem da verba para constituição de um fundo reparador, valores ligados a cada tipo de eventos adverso, remuneração da área jurídica envolvida em cada processo) e burocráticos (maneira de fazer a solicitação, assinatura de compromisso de não se dirigir à justiça comum até o término do julgamento pela “corte”, informações a serem fornecidas aos requerentes e à população em geral etc.).

Como se vê, há um longo caminho a ser percorrido. No entanto, há a obrigação moral de colocá-lo em pauta e envolver a sociedade na discussão.

Referências bibliográficas

- Balbier Jr TE. Statement on National Vaccine Injury Compensation Program – 28 set 1999. Us Department of Health and Human Services.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). History of Vaccine Safety. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccinemonitoring/history.html> [Acesso em: 2 abr 2013].
- Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, Davis RL, Barlow WE, Thompson RS, et al. Vaccine Safety Datalink Project: a new tool for improving safety monitoring in the United States. *Pediatrics*. 1997;99:765-73.
- European Centre for Disease Control and Prevention, 2015. Technical report. Rapid literature review on motivating hesitant population groups in Europe to vaccinate. Filing a claim with the VICP. Health Resources and Services Administration. Disponível em: http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=1384. Acesso em: 22 jan 2008.

Levi GC. Recusa de Vacinas: Causas e Consequências. São Paulo: Segmento Farma, 2013.

National Vaccine Information Center. Your health, your family, your choice. Vaccine Injury Compensation Program (VICP), 2016.

Sugarman SD. Cases in vaccine court battles over vaccines and autism. N Engl J Med. 2007;357:1275-7.

Vacina tríplice acelular para adultos, doses repetidas e intervalos ideais: como fazer?

Aroldo Prohmann de Carvalho

Introdução

As primeiras epidemias de coqueluche foram descritas inicialmente no século XVI e o agente etiológico, a *Bordetella pertussis*, foi isolado em 1906. A doença persiste como uma das maiores causas de morbimortalidade na infância. Elevadas taxas de incidência são observadas, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. Os últimos dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) demonstram a ocorrência de cerca de 50 milhões de casos por ano no mundo e 63 mil óbitos em crianças com menos de 5 anos de idade.

Situação epidemiológica da coqueluche

A doença é endêmica em todo o mundo, observando-se ciclos epidêmicos a cada dois a cinco anos,

tipicamente a cada três a quatro anos. Nos últimos anos, tem-se evidenciado uma modificação nos grupos etários de maior acometimento da infecção, com predomínio em lactentes, adolescentes e adultos.

Justificativas para o aumento na incidência de coqueluche:

- O próprio padrão epidemiológico cíclico poderia explicar o aumento no número de casos em alguns anos;
- Maior conscientização a respeito da doença pelos profissionais da saúde, com aumento na notificação;
- Desenvolvimento de testes laboratoriais mais sensíveis, com disponibilização da reação em cadeia da polimerase (PCR);
- Possíveis falhas na qualidade de algumas vacinas utilizadas;
- Modificações bacterianas, com mutações em algumas proteínas, o que poderia resultar em resposta inadequada a algumas vacinas;
- Aumento real no número de casos.

Justificativas para mudança nos grupos etários de maior incidência de coqueluche:

- Reconhecimento da doença menos característica em pessoas de mais idade;
- Testes laboratoriais mais sensíveis, com proporção maior de diagnóstico em grupos etários distintos;
- Melhor vigilância em todas as faixas etárias;
- Perda progressiva da imunidade conferida pelas vacinas e redução do reforço imunológico natural pela menor circulação da *Bordetella pertussis*.

No Brasil, de 2010 a 2014, foram notificados ao Ministério da Saúde 22.426 casos de coqueluche, com 374 óbitos (1,67%),

sendo que 98,7% do total de óbitos ocorreram em bebês com menos de 1 ano de idade. Em 2014, o coeficiente de incidência em todas as faixas etárias foi de 4 casos/100 mil habitantes, comparado com 80,2 casos/100 mil em bebês com menos de 1 ano de idade.

A incidência em alguns países, como Austrália, Chile, Israel, Portugal e outros, incluindo o Brasil, tem sido bastante elevada em certos anos, como em 2012, quando alcançou cifras de mais de 100 casos/100 mil habitantes nos lactentes com menos de 1 ano de idade. O mesmo foi observado em alguns estados americanos.

Considerações sobre a *Bordetella pertussis*

A bactéria causadora da coqueluche é um cocobacilo complexo, que infecta as células epiteliais ciliadas do trato respiratório e apresenta vários fatores de virulência, como toxina *pertussis* (TP), hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN), fimbrias (FIM) tipos 2 e 3, toxina adenilciclase (TAC), citotoxina traqueal (CTT) e lipo-oligossacarídeo (LPS). Vários desses componentes são bastante imunogênicos, sendo utilizados para a produção das vacinas acelulares, ou seja, não constituídas da bactéria inteira.

Uma característica preocupante da *Bordetella pertussis* é que altera seu fenótipo da dependência de condições ambientais. Estudos indicam que a bactéria tem evoluído ao longo tempo, observando-se mudanças moderadas nas sequências genômicas de fatores de virulência, como em TP, FIM e PRN. Em países que utilizam as vacinas acelulares, já se identifica a circulação de antígenos deficientes, como a não expressão do antígeno PRN da vacina. Apesar disso, não há evidência de redução na efetividade da vacina.

No estado do Paraná, Brasil, um estudo recente realizado de 2007 a 2013, utilizando a técnica de análise de sequências de DNA repetidas (Rep-PCR), possibilitou discriminar oito clones distintos circulantes de *B. pertussis* (P1-P8) no período. Os autores questionam a possibilidade de terem ocorrido variações antigênicas, surgindo clones diferentes da era pré-vacinal ou, ainda, que sejam diferentes da cepa utilizada na produção da vacina.

Fontes de infecção para os lactentes

Os familiares, especialmente os pais e irmãos, são responsáveis pela transmissão da infecção aos lactentes em aproximadamente 75% a 80% dos casos. Outras fontes descritas são outros parentes como avós, adolescentes, profissionais de saúde e cuidadores. A quase totalidade dos estudos demonstram os pais como a principal fonte de infecção, sendo que uma série de 569 pacientes analisada nos Estados Unidos, de 2006 a 2013, demonstrou que os irmãos foram responsáveis pela transmissão em 35,5% dos casos, enquanto as mães em 20,6% e os pais em 10%.

Manifestações clínicas da doença

Após o período de incubação de 7 a 10 dias, com variação de 4 a 21, os sintomas se iniciam de forma insidiosa, no princípio indistinguíveis clinicamente de um resfriado comum. A febre usualmente é mínima no curso da doença.

As manifestações clínicas são divididas em três fases, catarral, paroxística e de convalescença. O período catarral dura de uma a duas semanas, quando se inicia então a fase paroxística, característica da infecção, com os acessos de tosse assumindo a

exuberância dos sintomas. Essa fase dura de uma a seis semanas, seguida da convalescença, por mais algumas semanas até meses.

Os sintomas da coqueluche em crianças maiores, adolescentes e adultos geralmente são mais leves, podendo ocorrer desde casos assintomáticos até quadros clássicos. Deve-se salientar que mesmos os pacientes com sintomatologia leve transmitem a infecção da mesma maneira.

Dados de evidências sorológicas, realizados em alguns locais dos Estados Unidos, demonstraram que de 13% a 20% dos adolescentes e adultos com tosse prolongada (duração de duas semanas ou mais) tinham como causa a coqueluche. Outros estudos, realizados em diferentes regiões do mundo, constataram a prevalência nessa população de 10% a 32%.

No Brasil, em pesquisa realizada na cidade do Recife, 5,21% de adolescentes e adultos com tosse com duração de 14 a 30 dias tiveram o PCR detectando a *Bordetella pertussis*.

Algumas publicações recentes com séries de pacientes com coqueluche

Em uma série de 1.209 pacientes com coqueluche no estado do Paraná, Brasil, de 2007 a 2013, 13,4% eram jovens com mais de 10 anos de idade e 67,5% tinham menos de 1 ano de idade. Entre aqueles com menos de 1 ano, 44% não haviam ainda recebido a vacina *pertussis* e apenas 0,5% era vacinado com três doses.

Os fatores de risco associados à gravidade foram avaliados em um estudo na Austrália em 120 casos da doença, demonstrando significância estatística dos seguintes fatores: idade inferior a 2 meses, prematuridade inferior a 37 semanas de gestação, presença de febre superior a 37,5 °C e ocorrência de coinfeções.

Um grande estudo realizado na França, com 2.227 pacientes com diagnóstico de coqueluche, durante 17 anos (1996 a 2012), evidenciou nitidamente os picos de incidência a cada três a cinco anos. Nesse estudo, 67,7% dos casos ocorreram em crianças de 0 a 2 meses de vida, 67,1% das crianças entre 3 e 5 meses de idade estavam com vacinação incompleta. Os pais foram responsáveis pela transmissão da infecção em 41% a 57% dos casos e os irmãos, de 17% a 24%.

Vacinas *pertussis* disponíveis

Dois tipos de vacina *pertussis* estão disponíveis, a vacina de células inteiras (em inglês *whole-cell*), por isso representada pela letra “w” – Pw, constituída pela bactéria *Bordetella pertussis* inteira morta, inativada em formalina.

Essa vacina foi licenciada nos Estados Unidos, em 1914, disponível em combinação com os toxoides diftérico e tetânico (como DTP) em 1948, e introduzida amplamente em países industrializados em meados do século 20. A DTP foi incluída no Programa Expandido de Imunizações da Organização Mundial da Saúde (OMS) – EPI (Expanded Programme on Immunization [WHO]), em 1974, demonstrando efetividade para doença grave de 70% a 90%.

O Brasil utiliza a DTP na rede pública e, nos últimos anos, esta vem sendo combinada com a vacina *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib) e hepatite B (penta da rede pública – DTP + Hib + HB). A vacina DTP pode ser utilizada até 6 anos, 11 meses e 29 dias de idade.

As vacinas *pertussis* acelulares contêm apenas alguns componentes antigênicos altamente purificados da *B. pertussis*, também

disponíveis somente em combinações com toxoides diftéricos e tetânicos. As vacinas pediátricas representadas pelas letras maiúsculas DTP e minúscula “a” de acelulares, estão aprovadas para crianças de 6 semanas de idade até 7 anos incompletos. As vacinas do tipo adulto são representadas pelas letras minúsculas d e p, por conterem menor quantidade do componente diftérico e um terço dos componentes *pertussis*, e maiúscula T, além do “a” de acelulares, ficando com a representação gráfica dTpa.

Comercialmente, dispõe-se de duas vacinas *pertussis* acelulares, do laboratório GlaxoSmithKline, que contém três antígenos (TP, FHA e PRN) e da Sanofi Pasteur, com cinco antígenos (TP, FHA, PRN, FIM tipos 2 e 3). A eficácia da DTPa é de 80% a 85%.

Recomendações de vacinação

São indicadas quatro doses da vacina DTP ou DTPa antes dos 2 anos de idade (aos 2, 4, 6 e 15 meses de idade) e uma dose antes de a criança iniciar a atividade escolar, entre 4 e 6 anos de idade. A primeira dose da vacina pode ser aplicada a partir de 6 semanas de vida.

Em caso de epidemias de coqueluche, recomenda-se nos Estados Unidos que a primeira dose seja aplicada mais precocemente, com 6 semanas de idade, e as segunda e terceira doses em intervalos de quatro semanas.

A vacina tipo adulto (dTpa) é indicada nos Estados Unidos em uma dose entre 11 e 12 anos de idade. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) orienta que após o esquema primário da infância completo, o primeiro reforço seja feito preferencialmente com dTpa. A Sociedade Brasileira de Imunizações

(SBIIm) indica reforço com dTPa aos 10 anos de idade ou reforço dez anos após a última dose.

Duração da imunidade

A imunidade para coqueluche, tanto após a vacina quanto após a doença, é duradoura, porém não permanente. O tempo estimado de proteção em anos é bastante variável dependendo do estudo, oscilando entre três anos e meio até 20 anos.

Em um amplo estudo realizado nos estados americanos de Minnesota e Oregon, com crianças nascidas entre 1998 e 2003 que receberam cinco doses de DTPa, as taxas de incidência de coqueluche e de risco foram calculadas por seis anos após a quinta dose da vacina. Entre 224.378 crianças em Minnesota, 458 tiveram coqueluche, e em Oregon, de 179.011 crianças, 89 tiveram a doença. A taxa de incidência em Minnesota foi de 15,6/100.000 casos um ano após a última dose da vacina e de 138,4/100.000 seis anos após. Em Oregon, as taxas foram de 6,2/100.000 um ano após e de 24,4/100.000 seis anos após.

Em uma metanálise que selecionou 11 de 389 estudos, cinco após cinco doses da DTPa e seis após três doses, apenas 10% das crianças tinham anticorpos protetores 8,5 anos após a última dose, assumindo a eficácia da vacina de 85%. Não houve diferença significativa no risco anual para coqueluche nos esquemas com três ou cinco doses e, para cada ano adicional após a última dose da DTPa, o *odds ratio* para coqueluche aumentou 1,33 vez (IC 95%, 1,23-1,43). A duração média de proteção foi de três anos. Essa metanálise concluiu que, embora as vacinas DTPa sejam seguras, podem ser necessárias doses de reforço mais precoces e repetidas para conferir imunidade de rebanho e controle da doença.

Comparando-se a efetividade da DTPw e da DTPa em adolescentes nos Estados Unidos, realizou-se um estudo pós-epidemia de 2010 e 2011. Ressalte-se que, na década de 1990, os Estados Unidos substituíram a DTPw pela DTPa. Esse estudo demonstrou que, quanto menor o número de doses de DTPw, maior o risco para coqueluche ($p < 0,0001$). A conclusão foi de que adolescentes que receberam DTPw estão mais protegidos em caso de epidemia da doença.

Estudo recente em primatas demonstrou que a vacina Pa protege o indivíduo dos sintomas da doença, mas não impede a colonização e a transmissão da bactéria, enquanto a Pw previne ambos.

Recomendações da Organização Mundial da Saúde

SAGE (Strategic Advisory Group Experts on Immunization)

Segundo o SAGE, as evidências disponíveis indicam que as vacinas Pa licenciadas comparadas às Pw têm menor eficácia inicial, perda mais rápida da imunidade, possivelmente impacto reduzido na transmissão (imunidade de rebanho). As vacinas Pa provavelmente induzem resposta imune diferente (maior resposta de anticorpos Th2, porém respostas menores de Th1 e Th17), sendo menos efetivas na imunidade de mucosa.

O SAGE recomenda que todas as crianças do mundo devam ser vacinadas contra coqueluche e que a vacinação deva ser iniciada o mais precocemente possível (primeira dose com ≥ 6 semanas e não mais de 8 semanas) e que devem ser mantidos altos níveis de cobertura ($\geq 90\%$) com pelo menos três doses de uma vacina *pertussis* de qualidade assegurada.

A OMS recomenda que em países que utilizam a DTPw a substituição por DTPa na série primária somente deva ser considerada se doses periódicas de reforço e imunização das gestantes forem asseguradas. Os programas nacionais de vacinação que utilizam DTPw devem continuar a utilizá-la e aqueles que usam DTPa podem continuar a usar essa vacina, mas devem considerar a necessidade de doses adicionais de reforço e imunização materna.

Estratégias para redução de pertussis em lactentes (Global Pertussis Initiative – GPI)

Duas estratégias têm sido propostas:

- Primária: vacinação da gestante com proteção do bebê por passagem de anticorpos maternos. A eficácia, a segurança e a logística dessa estratégia têm demonstrado vantagens;
- Secundária: vacinação dos contatos com lactentes com menos de 6 meses de idade, estratégia “Cocoon”.

Recomendações de vacinação para gestantes

A transferência transplacentária de anticorpos de mães vacinadas com dTpa na gestação pode proteger a criança na fase precoce da vida. O sangue de cordão de recém-nascidos de mães vacinadas tem concentrações de anticorpos mais elevadas do que dos recém-nascidos de mães não vacinadas e a meia-vida desses anticorpos é de seis semanas, porém a efetividade não é conhecida, acreditando-se que possa ser modificada a gravidade da doença.

As mulheres vacinadas na gravidez estarão protegidas no momento do parto, com menor risco de transmissão da doença. Para

otimizar a concentração de anticorpos transferidos ao conceito, as mulheres devem receber a dTpa, preferivelmente entre 27 e 36 semanas de gestação, e as mulheres não vacinadas nesse período devem receber a vacina no pós-parto imediato. Salienta-se que a vacinação com dTpa deve ser repetida em cada gestação, independentemente do intervalo.

Doses booster (reforço) de dTpa para adolescentes e adultos

Alguns países, incluindo Austrália, Canadá, França, Alemanha e Estados Unidos, oferecem uma dose *booster* de dTpa para adolescentes e adultos.

Embora esses programas possam ter impacto nas populações-alvo, até o momento não houve substancial evidência de que reduzam a coqueluche em lactentes, possivelmente pela rápida perda da imunidade observada após a vacinação com a dTpa.

Efetividade da dTpa em adolescentes

Avaliaram-se, em um estudo recente, adolescentes que receberam DTpa na infância e dTpa após 10 anos de idade para se verificar a efetividade do reforço com a dTpa. Ocorreram 1.207 casos de coqueluche entre 279.493 indivíduos vacinados. A efetividade da vacina foi de 68,8% no primeiro ano após a aplicação; 56,9% no segundo; 25,2% no terceiro; caindo para apenas 8,9% quatro anos após a administração da dTpa.

Esse estudo concluiu que a imunização de rotina com dTpa não previne epidemias, promove moderada proteção apenas um ano após vacinação e que essa proteção cai para menos de 9% após quatro anos. Esses resultados levantam sérias questões a

respeito dos benefícios da vacinação de rotina com única dose de dTpa entre 11 e 12 anos de idade. A vacinação com dTpa teria maior efetividade quando utilizada em situações de previsão de epidemias.

Resumo

- A coqueluche ocorre em ciclos epidêmicos a cada três a cinco anos;
- Tem-se observado aumento do número de casos em lactentes, adolescentes e adultos;
- Mudanças têm sido observadas nas sequências genômicas da *Bordetella pertussis*;
- Pais e irmãos são as fontes de infecção para os lactentes;
- As vacinas disponíveis são: DTPw, DTPa e dTpa;
- A imunidade tanto pós-vacina quanto pós-doença é duradoura, mas não permanente;
- Metanálise evidenciou duração média de proteção da DTPa de três anos;
- As vacinas Pa induzem resposta imune diferente, sendo menos efetivas na imunidade de mucosa e têm impacto reduzido na imunidade de rebanho;
- A utilização da dTpa entre 27 e 36 semanas de gestação tem efetividade comprovada na proteção do lactente nas primeiras semanas de vida;
- Não há consenso sobre o melhor esquema para utilização de dTpa em adolescentes e adultos;
- A proteção da dTpa cai para menos de 9% após quatro anos da aplicação.

Referências bibliográficas

- American Academy of Pediatrics. Pertussis (Whooping Cough). In: Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS, eds. Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2015. pp. 608-21.
- Cherry J. Epidemic Pertussis in 2012. The resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med*. 2012;367:785-7.
- Forsyth K, Plotkin S, Tan T, Von König CHW. Strategies to decrease pertussis transmission to infants. *Pediatrics*. 2015;135(6):e1475-82.
- Hamborsky J, Kroger A, Wolfe S (Eds.); Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 13.ed. Washington D.C.: Public Health Foundation, 2015.
- Jardine A, Conaty SJ, Lowbridge C, Thomas J, Staff M, Vally H. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less than 12 months of age during an epidemic, Sydney, 2009. *Commun Dis Intell*. 2010;34(2):116-21.
- Klein NP, Barlett J, Fireman B, Baxter R. Waning Tdap effectiveness in adolescents. *Pediatrics*. 2016;137(3):1-9.
- Klein NP, Barlett J, Fireman B, Rowhani-Rahbar A, Baxter R. Comparative effectiveness of acellular versus whole-cell pertussis vaccines in teenagers. *Pediatrics*. 2013;131:e1716-22.
- MacGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP Immunization: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(2):331-43.
- Marshall H, Clarke M, Rasiyah K, Richmond P, Buttery J, Reynolds G, et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. Austrália 2009-2010. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:339-45.
- Pimentel AM. Prevalência da coqueluche e avaliação da PCR-TR para o diagnóstico em adolescentes e adultos com tosse prolongada assistidos em unidades de saúde da rede pública da cidade do Recife. 2012. 125 f. [Tese] (Doutorado em Medicina Tropical) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2012.

- Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of infant pertussis infection in the United States. *Pediatrics*. 2015;136:635-41.
- Tan T, Dalby T, Forsyth K, Halperin SA, Heininger U, Hozbor D, et al. Pertussis across the globe. Recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:e222-32.
- Torres RSLA, Santos TZ, Torres RAA, Pereira VVG, Fávero LAF, Muniz ORM, et al. Resurgence of pertussis at the age of vaccination: clinical, epidemiological, and molecular aspects. *J Pediatr*. 2015;91:333-8.
- Tubiana S, Belchior E, Guillot S, Guiso N, Lévy-Bruhl D. Monitoring the impact of vaccination on Pertussis in infants using an active hospital-based pediatric surveillance network. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34:814-20.
- Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24: S58-61.
- Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: A review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*. 2013;31:618-25.
- World Health Organization. Disponível em: <http://www.who.int/immunization/diseases/pertussis/pertussis-vaccine-position-paper/en/>. Acesso em: 12 set 2015.
- World Health Organization. Global Immunization Data. Disponível em: http://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/Global_Immunization_Data.pdf. Acesso em: 13 jun 2016.
- World Health Organization. Report from the SAGE Working Group on Pertussis vaccines, 26–27 August 2014 meeting, Geneva, Switzerland. Disponível em: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2015/april/1_Pertussis_report_final.pdf?ua=1. Acesso em 12 set 2015.
- World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. Pertussis vaccines: WHO position paper. 2015;90:433-60.

Vacina zika e novas vacinas: qual é o tempo entre a concepção e a utilização?

Alexander R. Precioso

Etapas do desenvolvimento de novas vacinas

A disponibilidade de novas vacinas para a sociedade resulta de um processo de pesquisa, desenvolvimento e produção caracterizado por alta complexidade, elevado custo e tempo prolongado, podendo levar de 10 a 15 anos para ser finalizado. Durante esse processo várias etapas com objetivos específicos se relacionam de forma sequencial ou paralela e são identificadas por: pesquisa básica, estudos pré-clínicos, estudos clínicos e atividades pós-registro.

A etapa de pesquisa básica, também conhecida por pesquisa e desenvolvimento (P&D), é caracterizada pelas atividades que buscam descobrir novos antígenos. Nessa etapa, a “pesquisa de bancada” ocorre de forma livre, ou seja, não está sujeita à

regulamentação específica, e é o momento em que o pesquisador tem bastante liberdade de ação; processos e procedimentos podem sofrer modificações constantes. Um momento bastante importante dessa fase é quando o pesquisador inicia experimentos conhecidos como “provas de conceito”, ou seja, ainda em um ambiente laboratorial, pouco regulamentado, ele tenta demonstrar a eficácia potencial de uma vacina nova.

A etapa de estudos pré-clínicos segue-se à etapa de pesquisa básica e, diferentemente, a realização dos estudos pré-clínicos já deve ocorrer de acordo com as Boas Práticas de Laboratório (BPL). Habitualmente define-se BPL como “um sistema de qualidade composto por um conjunto de normas associadas à organização e às condições sob as quais os estudos em laboratório ou campo são planejados, realizados, monitorados, registrados e relatados”. Portanto, BPL significa que tudo o que é feito deve ser devidamente registrado, qualificado e validado. O tipo de estudo pré-clínico a ser realizado pode variar de acordo com as características particulares de uma nova vacina e os principais estudos pré-clínicos são: toxicidade de dose única, toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, potencial mutagênico, potencial carcinogênico, imunogenicidade, entre outros. Em outras palavras, o principal objetivo dos estudos pré-clínicos é caracterizar a segurança do produto em investigação possibilitando ou não a realização dos estudos clínicos subsequentes.

A fase de estudos com a participação de seres humanos voluntários é conhecida como fase de estudo clínico. Existem três fases de estudo clínico antes que uma nova vacina possa ser registrada e, portanto, estar disponível para a população.

A fase I de estudo clínico representa a primeira vez que a nova vacina é administrada em seres humanos e tem por objetivo

demonstrar a segurança; habitualmente participam dessa fase de 20 a 50 voluntários adultos sadios de ambos os sexos.

A fase II de estudo clínico já envolve um número maior de voluntários, 200 a 500 participantes, tendo como principal objetivo demonstrar a imunogenicidade da vacina, além de manter o monitoramento da segurança. Nessa fase II, os voluntários participantes podem ser sadios ou mesmo ter alguma doença de base (dependendo do produto testado) e podem ser de várias faixas etárias.

A fase III de estudo clínico é a última antes que uma nova vacina possa obter registro na agência regulatória, no caso do Brasil na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). É nessa fase que a eficácia da vacina é demonstrada e, portanto, o número de participantes é muito maior na ordem de milhares, podendo ser de várias faixas etárias, sadios ou não, dependendo também do produto a ser testado.

Após a obtenção do registro, uma nova vacina pode continuar sendo avaliada em estudos de fase IV (estudos de efetividade) ou por meio da farmacovigilância. As atividades de farmacovigilância e os estudos de fase IV poderão detectar eventos adversos não esperados e raros, possibilitar a detecção de desvios de qualidade do produto, avaliar a ação do novo produto em populações específicas e mesmo outras indicações de uso da nova vacina.

Importante ressaltar que todas as fases de estudos clínicos ocorrem em um ambiente extremamente regulamentado conhecido por Boas Práticas Clínicas (BPC); estas práticas representam um padrão de qualidade científica e ética internacional para desenho, condução, registro e relato de estudos que envolvam a participação de seres humanos. A adesão a esse padrão assegura que os direitos, a segurança e o bem-estar dos voluntários

participantes estejam protegidos e consistentes com a Declaração de Helsinque, bem como a credibilidade nacional e internacional dos dados do estudo clínico.

Desenvolvimento de vacinas zika

Recentemente, o zika vírus passou a ocupar um papel de destaque devido à associação com malformações fetais e doenças neurológicas, fazendo com que a Organização Mundial da Saúde (OMS) o considerasse como uma emergência de saúde pública de importância internacional. Não havendo tratamento específico para essa infecção viral, a busca por uma vacina preventiva tem-se tornado prioridade para diversos institutos de pesquisa e produtores de vacina.

O desenvolvimento, a produção e o estudo clínico de uma vacina zika representam um grande desafio, uma vez que a falta de conhecimento sobre a evolução natural da doença e os mecanismos imunológicos associados ainda não são totalmente compreendidos, e ainda não existem testes sorológicos rápidos e específicos para zika. De qualquer forma, várias plataformas tecnológicas de produção de vacinas estão sendo utilizadas para o desenvolvimento de uma vacina zika, a saber: vacina recombinante ou subunidade, vírus atenuado, vírus inativado, vacina DNA, vetor viral e outras. Entre essas possibilidades, a vacina de vírus inativada pode ser a que mais rapidamente esteja disponível e com potencial de ser administrada em gestantes.

O Instituto Butantan, com sua missão de contribuir com a saúde pública brasileira, tem desenvolvido diferentes estratégias para abordar a infecção pelo zika vírus: (1) projeto interno de P&D para o desenvolvimento e a produção de uma vacina de

vírus inativado contando com a participação da OMS e da Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA); (2) parceria com os National Institutes of Health (NIH) dos Estados Unidos para produzir uma vacina pentavalente de vírus atenuados combinando os quatro sorotipos dos vírus da dengue com o zika vírus; (3) parceria com o Instituto de Ciência Biomédica (ICB) da Universidade de São Paulo para desenvolver e produzir uma vacina recombinante/subunidade; (4) projeto interno de P&D para o desenvolvimento e a produção de uma vacina de vírus inativado; (5) desenvolvimento de anticorpos monoclonais para testes diagnósticos; e (6) produção de soro hiperimune anti-zika vírus.

Desenvolvimento de vacina dengue

Em 2008, o Instituto Butantan, também por meio de uma parceria com o NIH, adquiriu os quatro vírus da dengue atenuados do NIH e produziu uma vacina tetravalente de dengue liofilizada (Butantan-DV).

Em novembro de 2013, o Instituto Butantan iniciou o estudo clínico de fase II para demonstrar a segurança e a imunogenicidade da Butantan-DV. Esse estudo de fase II contou com a participação de 300 voluntários adultos saudáveis de ambos os sexos, sendo 50 voluntários sem exposição prévia para dengue (etapa A) e 250 voluntários com e sem exposição prévia à dengue (etapa B). Na etapa A, os voluntários foram randomizados para receber duas doses da Butantan-DV, ou da vacina líquida formulada no NIH ou placebo, com intervalo entre as doses de seis meses. Na etapa B, os voluntários foram randomizados para receber apenas uma dose da Butantan-DV ou do placebo. Os resultados

preliminares desse estudo de fase II mostram que essa vacina é segura e apenas uma dose da vacina é necessária para o estabelecimento de resposta (anticorpos neutralizantes) e imunidade humoral, contra os quatro vírus da dengue; também foi possível demonstrar a replicação dos quatro vírus vacinais confirmando a infectividade da vacina. Os voluntários da fase II de estudo ainda continuam sem seguimento pós-imunização, o qual deve ser finalizado em dezembro de 2018.

Os dados de segurança e imunogenicidade da fase II de estudo clínico, associados aos dados de segurança e imunogenicidade dos estudos de fase I realizados nos Estados Unidos, com a vacina de formulação líquida (análoga à Butantan-DV), e a demonstração de eficácia nos estudos de desafios em humanos, também realizados nos Estados Unidos, possibilitaram a obtenção de aprovação da Anvisa e da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (Conep) para o estudo clínico de fase III. O estudo de fase III foi iniciado em fevereiro de 2016 e conta com a participação de 14 centros de pesquisa clínica distribuídos em todas as regiões do Brasil; esse estudo tem por objetivo demonstrar a eficácia de uma dose da Butantan-DV em voluntários de 2 a 59 anos de idade.

Comentários finais

A disponibilidade de uma nova vacina resulta de um processo caracterizado por várias etapas de pesquisa e desenvolvimento. Trata-se de um processo longo, de altos investimento e risco.

O desenvolvimento, a produção e a eventual avaliação clínica de uma vacina zika ocorrem em um ambiente caracterizado por considerável falta de conhecimento sobre a evolução natural da

doença, ausência de teste sorológico específico e falta de modelo animal estabelecido para a doença.

Diferentemente de outras vacinas, a zika pode ser a primeira a ter como população-alvo prioritária as gestantes.

Referências bibliográficas

Gomes RP, Pimentel VP, Landim AB, Pteroni JP. Ensaio clínico do Brasil. BNDES Setorial 36. pp.45-84.

OPS/OMS. Boas Práticas Clínicas: Documento das Américas [Internet]. Washington: Organização Pan-Americana da Saúde; 2005. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/boaspraticas_americanas.pdf [Acesso em: 29 set 2011],

Precioso AR, Palacios R, Thomé B, Mondini G, Braga P, Kalil J. Clinical evaluation strategies for a live attenuated tetravalent dengue vaccine. *Vaccine*. 2015;33(50):7121-5.

10

Intercambialidade de vacinas: o que pode?

Isabella Ballalai
João Claudio Jacó Pinto

Vivemos, na atualidade, um momento único. Disponemos de mais de 30 tipos de vacinas que protegem de dezenas de agravos. Na última década, assistimos à maioria dos lançamentos dessas vacinas e à introdução de algumas delas em programas de imunizações, inclusive no Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil. No entanto, diante da crescente demanda dos diversos programas de imunizações no mundo, da elevada complexidade tecnológica para a produção das novas vacinas, do aumento de exigências e requerimentos regulatórios para a produção, inclusive no Brasil pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), e da consequente necessidade de aumento dos investimentos requeridos para modernização de plantas de produção existentes e implantação de novas plantas de produção, além da rigorosidade dos protocolos de boas práticas de fabricação e do fato

do tempo necessário para a produção de um novo lote da vacina variar de 4 a 29 meses, vivemos um novo cenário desafiador: o de garantir o suprimento adequado.

A indisponibilidade de vacinas e outros imunobiológicos, como soros heterólogos e homólogos, nos mercados nacionais e internacionais vem causando desabastecimento nas redes privada e pública em nosso país. Nesse contexto, infelizmente, faltas não têm sido raras e, além disso, muitas vezes, novas introduções de vacinas ou expansão das indicações do PNI não são possíveis.

Dessa forma, hoje, na rede pública assistimos à necessidade da busca de fornecedores internacionais e, muitas vezes, à intercambiabilidade de produtos de diferentes fabricantes. Da mesma forma, na rede privada, falta de determinado produto leva à necessidade do uso de similar de outro laboratório. Também não tem sido rara a intercambiabilidade entre produtos das redes pública e privada, diante de diferentes indisponibilidade de produtos nos dois setores no Brasil.

Portanto, faz-se necessária uma resposta à pergunta sobre intercambiabilidade de vacinas: o que pode?

Como regra geral, é consenso entre os autores que esquemas primários devem ser, preferencialmente, seguidos com produto de um mesmo fabricante. No entanto, situações como a que vivemos hoje impõem a necessidade de intercambiabilidade.

Alguns fatos sobre intercambiabilidade:

- Vacinas combinadas ou não, contra mesmas doenças, com antígenos similares e produzidas pelo mesmo fabricante são consideradas intercambiáveis, na maioria das vezes;
- Dados de segurança, imunogenicidade e eficácia sobre o uso de vacinas comparáveis de diferentes fabricantes nas diferentes doses do esquema primário, são limitados ou não estão disponíveis;

- A determinação da intercambialidade de vacinas fica mais difícil quando não existe correlato sorológico de proteção;
- Para doses de reforço, considera-se que a intercambialidade não traz prejuízo para a imunização do indivíduo.

Correlatos de proteção são conhecidos para hepatite B, hepatite A e *Haemophilus influenzae* do tipo b, assim como estão disponíveis estudos comparativos sobre imunogenicidade e segurança entre vacinas de diferentes fabricantes para a prevenção dessas infecções que evidenciaram não inferioridade na imunogenicidade e na similaridade de eventos adversos locais e sistêmicos. Portanto, consideram-se intercambiáveis os diferentes produtos para a prevenção dessas infecções.

Em relação às vacinas rotavírus orais (mono e pentavalente), Libster *et al.* desenvolveram estudo que envolveu 1.236 crianças divididas em cinco grupos que receberam diferentes esquemas mistos com as duas vacinas (sempre com a aplicação do total de três doses) e esquemas-padrão para cada uma das vacinas. Os investigadores mediram as respostas de anticorpos neutralizantes para os sorotipos G1-G4 e G9, um mês após a última dose de cada esquema. Os resultados foram similares nos diferentes grupos, sendo que 77% a 96% soroconverteram para pelo menos um antígeno da vacina, com resultados para os esquemas mistos não inferiores aos esquemas com uma única vacina, desde que o número maior de doses seja respeitado. O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomenda que a criança seja vacinada completando seu esquema de vacinação com uma mesma vacina rotavírus oral, no entanto, orienta que na falta de uma delas, as doses subsequentes sejam feitas com a outra, sempre completando esquema misto de três doses.

No que se refere às vacinas combinadas, contendo o componente *pertussis* acelular, não existe marcador sorológico de eficácia protetora contra *Bordetella pertussis*, tornando difícil a avaliação da intercambialidade de diferentes produtos. O Comitê Assessor de Práticas em Imunizações do CDC (Acip), a Academia Americana de Pediatria (AAP) e a Academia Americana de Médicos de Família (AAFP) têm recomendado que o mesmo produto DTPa (vacina difteria, tétano e coqueluche acelular) seja utilizado para as três primeiras doses da série de imunização. Quando se fala de vacina contendo componente de coqueluche de células inteiras, não se espera diminuição de imunogenicidade, uma vez que os antígenos são os mesmos, originados da inativação da própria bactéria. Nas situações em que há ocorrência de eventos adversos graves após dose de vacina contendo componente *pertussis* de células inteiras, recomenda-se a continuidade com vacinas contendo componentes *pertussis* acelulares, visto que o benefício supera alguma eventual diminuição da resposta imunológica.

As vacinas meningocócicas C conjugadas, dependendo do laboratório produtor, possuem proteínas carreadoras distintas (toxóide tetânico [TT], toxóide diftérico [D] ou toxina diftérica mutante atóxica [CRM197]).

Estudo recente conduzido no Reino Unido avaliou o uso de vacinas com diferentes carreadores proteicos e os resultados apontaram que é preferencial o uso de vacinas com o mesmo carreador para concluir o esquema vacinal ou, alternativamente, o uso inicial de vacina contendo carreador TT – situação que apresentou os melhores resultados em títulos médios geométricos (TMG) de anticorpos hSBA contra meningococo C). No entanto, não há uma avaliação do impacto desses achados na prática clínica, já que, há algum tempo, essas vacinas têm sido intercambiadas com

segurança sem evidências de diminuição em eficácia. Para doses de reforço, no entanto, qualquer vacina quadrivalente (ACWY) pode ser utilizada, independentemente da vacina recebida no esquema inicial.

Quanto à intercambialidade das vacinas conjugadas quadrivalentes ACWY, estudo avaliou a segurança e a imunogenicidade, entre adolescentes que receberam esquema misto consistindo na aplicação de uma dose de menACWY-D (Menactra®) seguida, três anos após, de menACWY-CRM ou menACWY-D (Menactra®). Mais de 99% dos imunizados com dose de reforço de menACWY-CRM ou menACWY-D apresentaram títulos hSBA \geq 1:8 e a reatogenicidade foi similar àquela reportada após a primeira dose.

No Brasil, são encontradas hoje duas vacinas pneumocócicas conjugadas licenciadas, uma 10-valente, disponível na rede pública e privada, e uma 13-valente, disponível somente na rede privada. Por não existirem dados acerca da intercambialidade desses produtos na série primária, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda que a imunização primária seja concluída com o mesmo produto, se estiver disponível. A Agência de Saúde Pública do Canadá, no entanto, traz posicionamento favorável a concluir o esquema com vacina que possua mais sorotipos, objetivando maior cobertura de doenças pneumocócicas.

Quanto às vacinas virais atenuadas, como febre amarela, tríplice viral, tetraviral e varicela, a segunda dose pode ser realizada com vacina de outro fabricante, sem prejuízo à proteção do indivíduo.

As vacinas HPV possuem partículas semelhantes ao vírus (VLPs) semelhantes para dois tipos comuns dos vírus (16 e 18), no entanto, apresentam diferenças nos adjuvantes e na inclusão

de duas VLPs (6 e 11), presentes somente na vacina quadrivalente. A intercambialidade entre essas vacinas não foi estudada, mas o posicionamento da Acip é que na indisponibilidade ou no desconhecimento do produto utilizado em doses anteriores, qualquer uma das duas vacinas pode ser usada para completar o esquema, mas faz a ressalva de que qualquer esquema com menos de três doses de vacina quadrivalente pode resultar em menor imunidade contra os tipos 6 e 11.

Portanto, dados técnicos existentes acerca da intercambialidade permitem afirmar que na impossibilidade de completar um esquema primário com um mesmo produto, outro similar deve ser recomendado, já que o prejuízo à imunogenicidade, quando ocorre, não é maior do que o prejuízo de deixar de vacinar o indivíduo.

Referências bibliográficas

- Anderson EL, Decker MD, Englund JA, Edwards KM, Anderson P, McInnes P, Belshe RB. Interchangeability of conjugated *Haemophilus influenzae* type b vaccines in infants. *JAMA*. 1995;273(11):849-53.
- Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Atkinson W, Hamborsky J, McIntyre L, Wolfe S, eds. 13th ed. Washington DC: Public Health Foundation, 2015. pp.11:182.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Manual do CRIE*. 4th ed. Brasília. 2014.
- Bush LM, Moonsammy GI, Boscia JA. Evaluation of initiating a hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another. *Vaccine*. 1991;9(11):807-9.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR*. 2011;60(RR02);1-60.

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention and Control of Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*. 2013;62(RR02);1-22.
- Feldman S. Interchangeability of vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(11 Suppl):S23-9.
- Ladhani SN, Andrews NJ, Waight P, Hallis B, Matheson M, England A, et al. Interchangeability of meningococcal group C conjugate vaccines with different carrier proteins in the United Kingdom infant immunisation schedule. *Vaccine*. 2015;33(5):648-55.
- Libster R, McNeal M, Walter EB, Shane AL, Winokur P, Cress G, et al.; f VTEU Rotavirus Vaccine Study Work Group. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20152603.
- Martins R, Homma A, Caride EC, Guimarães RC, Aguiar AB, et al. Desenvolvimento e produção de vacinas. In: Ballalai I. *Manual Prático de Imunizações*. 2nd ed. São Paulo: AC Farmacêutica, 2014.
- Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Eds.). 5th ed. 2008.
- Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Key Immunization Information 2013. Disponível em: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-06-eng.php>. Acesso em 12 fev 2016.
- Soysal A, Gokçe I, Pehlivan T, Bakir M. Interchangeability of a hepatitis A vaccine second dose: Avaxim 80 following a first dose of Vaqta 25 or Havrix 720 in children in Turkey. *Eur J Pediatr*. 2007;166(6):533-9.
- World Health Organization (WHO). *Weekly epidemiological record*, No. 14, 12, 87:129-144 - Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012.

11

Vacina meningocócica quadrivalente ACWY: recomendar no primeiro ano de vida?

Isabella Ballalai

Impacto da doença meningocócica

A doença meningocócica (DM) é causada por um comensal normal da nasofaringe humana, a *Neisseria meningitidis* (ou meningococo), um diplococo Gram-negativo aeróbico, cujas estrutura e imunogenicidade da cápsula polissacarídica determinam a classificação em 13 sorogrupos diferentes. Os sorogrupos A, B, C, X, Y e W são os causadores de 99% das infecções invasivas no homem.

As formas clínicas mais graves e mais dramáticas da DM são as infecções invasivas que consistem em meningite, a mais comum, e meningococemia (forma septicêmica), a mais grave, ou ambas.

A doença meningocócica é causa de significativa morbimortalidade em crianças e jovens em

todo o mundo, ocorrendo de forma endêmica, hiperendêmica ou em surtos esporádicos nos diferentes países, sendo responsável por cerca de 1,2 milhão de casos e 135 mil óbitos anuais.

Os padrões da doença e a prevalência dos sorogrupos bacterianos variam ao longo do tempo, entre áreas geográficas e grupos etários. A maioria dos casos é causada por alguns complexos clonais geneticamente definidos de *N. meningitidis* que podem surgir e se espalhar em todo o mundo (Figura 1).



Figura 1. Distribuição dos sorogrupos de meningococo no mundo.

No Brasil, de 2010 a 2013, foram registrados mais de 81 mil casos de meningite, aproximadamente 36% deles (29.142 casos) de etiologia bacteriana, e destes, 42% causados pelo meningococo. Nesse mesmo período, dos 7.612 óbitos, 71% foram de etiologia bacteriana, sendo 41% associados à infecção meningocócica com incidência e letalidades médias de 1,35/100.000 habitante/ano e 20%, respectivamente.

A doença meningocócica acomete indivíduos de todas as faixas etárias, porém aproximadamente 40% a 50% dos casos notificados no Brasil ocorrem em crianças com menos de 5 anos de idade, sendo que os maiores coeficientes de incidência da doença são consistentemente observados em lactentes, no primeiro ano de vida.

No período de 2001 a 2013, a maior taxa de incidência foi encontrada nas crianças com menos de 1 ano de idade em todo o período analisado, atingindo um pico, em 2009, de 13,5 casos/100 mil habitantes. Em 2010, a vacina meningocócica C conjugada foi incluída no calendário de vacinação do Programa Nacional de Imunizações (PNI) para crianças a partir de 3 meses de vida e com menos de 2 anos de idade. Já no ano seguinte, 2011, pode-se verificar redução na incidência de meningites por meningococo (todos os tipos) de 5,12/100 mil (2010) para 2,05/100 mil crianças com menos de 1 ano de idade (2011). No entanto, nenhum impacto precoce foi observado em outros grupos etários. Taxas de incidência foram calculadas usando o número anual de casos confirmados de DM relatado pelo Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan) e a população estimada em cada faixa etária fornecida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (Figura 2).

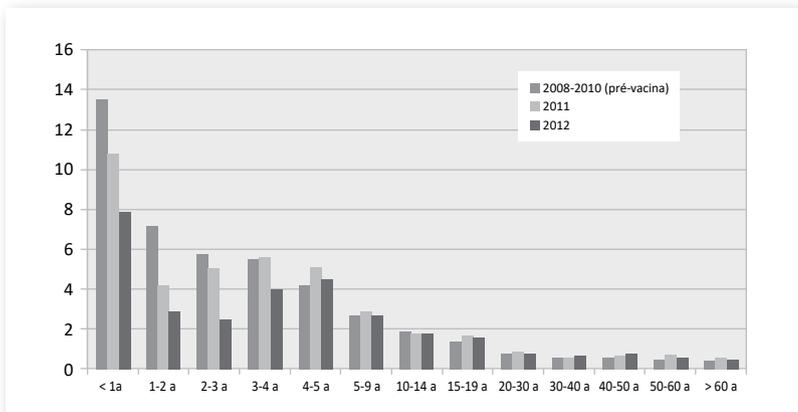


Figura 2. Taxas de incidência antes e após a vacinação com Men C. Brasil, 2008-2012. Fonte: Rouphael N G, Stephens D S. *Neisseria meningitidis*: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol.* 2012;799:1-20.

Sorogrupos prevalentes no Brasil

Desde sua criação há 17 anos, o Sistema Regional de Vacinas (Sireva), posteriormente Sireva II, tem-se tornado uma referência indispensável para estudo, prevenção e controle de infecções causadas por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Neisseria meningitidis* na América Latina e no Caribe (LAC). No Brasil, o Núcleo de Meningites, Pneumonias e Infecções Pneumocócicas (NMPI), do Centro de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz (IAL), em São Paulo, coordena as atividades da rede Sireva.

De acordo com o Sireva, em 2012, 901 meningococos foram isolados e caracterizados, dos quais 513 proviam do Brasil, 172 da Argentina, 100 do Chile, 30 da Colômbia, 28 da Venezuela e 24 do Uruguai. Esses seis países foram responsáveis por mais de 95% dos isolados relatados na região. Desses, o sorogrupo C foi o predominante (44%), seguido do sorogrupo B (29%), do soro-

grupo W (20%) e do sorogrupo Y (5%). Ainda segundo relatório do Sireva, em 2014, a prevalência de cada um dos sorogrupos, nos países do Cone Sul e do Brasil, varia de país para país e pode ser consultada na tabela 1.

Essa prevalência também varia entre as diferentes faixas etárias, sendo que, no Brasil, após a introdução da vacina meningocócica C conjugada, fica clara a mudança de perfil de prevalência para as crianças com menos de 2 anos de idade (Tabela 2).

Tabela 1. Vigilância da doença meningocócica nas Américas – 2014, segundo Sireva II – Distribuição por sorogrupos – Cone Sul e Brasil

País	A	B	C	W	Y	X
Argentina	0,0%	47%	1,3%	49%	2,7%	0%
Brasil	0%	21,8%	65,1%	7,8%	5,2%	0%
Chile	0%	23,7%	1,7%	73,7%	0,8%	0%
Paraguai	0%	50%	50%	0%	0%	0%
Uruguai	0%	83,3%	8,3%	0%	8,3%	0%

Fonte: Sireva II. Vigilância de Enfermedad Meningocócica en Las Américas 2010-2014.

Tabela 2. Vigilância da doença meningocócica nas Américas – 2014 - SIREVA II - Distribuição por sorogrupos por faixa etária – Brasil

Faixa etária	A	B	C	W	Y	X
<12 meses	0,0%	60,0%	31,4%	8,6%	0,0%	0,0%
12 a 23 meses	0,0%	69,2%	7,7%	23,1%	0,0%	0,0%
24 a 59 meses	0,0%	45,8%	33,3%	29,8%	0,0%	0,0%
15 a 29 anos	0,0%	13,9%	75,0%	6,9%	4,2%	0,0%
30 a 49 anos	0,0%	7,3%	81,8%	7,3%	1,8%	0,0%
50-69 anos	0,0%	8,7%	73,9%	4,3%	13,0%	0,0%
60 + anos	0,0%	0,0%	50,0%	12,5%	37,5%	0,0%

Fonte: Sireva II. Vigilancia de Enfermedad Meningocócica en Las Américas 2010-2014. Disponível em: http://ais.paho.org/hip/viz/ed_meningo_esp.asp [Acesso em: 17 out 2016].

Vacinas meningocócicas

O advento da conjugação de polissacarídeos a proteínas transportadoras permitiu alterar a natureza da resposta antipolissacarídica para respostas de linfócitos T-dependentes com consequente produção de elevadas taxas de anticorpos, indução de memória imunológica e uma resposta adequada em crianças com menos de 2 anos de idade (principal grupo atingido pelas infecções causadas por germes encapsulados), além de erradicar o estado de portador.

A primeira vacina meningocócica conjugada para a prevenção da DM foi a meningocócica C conjugada, licenciada no Brasil em 2001 e incluída no calendário da criança do PNI, em 2010. Em 2013, chega ao Brasil a vacina meningocócica conjugada quadrivalente conjugada a proteína CRM197 (MenACWY-CRM), inicialmente licenciada para crianças com mais de 2 anos de idade e, recentemente (2016), com a recomendação ampliada pela Anvisa para crianças a partir dos 2 meses de idade. Essa recomendação, desde 2010 aprovada em alguns países do mundo, como Argentina, Chile, Colômbia, Estados Unidos e Canadá, se baseou nos resultados obtidos com a vacina em lactentes jovens.

A imunogenicidade de MenACWY-CRM em crianças com idade entre 2 e 23 meses foi avaliada em quatro ensaios clínicos, nos quais os envolvidos foram randomizados para receber as vacinas de rotina (VPC7, DTPa-VIP-Hib, hepatite B, SCR e SCRv) e MenACWY-CRM ou as vacinas de rotina separadamente. Títulos sorológicos de anticorpos (hSBA) foram utilizados para avaliar a imunogenicidade da vacina, considerando-se títulos de hSBA \geq 1:8 como correlato de proteção.

Nos três primeiros ensaios, um mês após a conclusão de uma série de três doses (aos 2-4-6 meses de idade) de MenACWY-CRM,

67% a 89% dos envolvidos apresentavam títulos protetores de hSBA para sorogrupo A, 94% a 98% para os sorogrupos C, W e Y. Aos 13 meses de idade, títulos protetores de hSBA foram observados em 89% a 94% dos lactentes para sorogrupo A e 95% a 100% para os sorogrupos restantes. No quarto ensaio, respostas semelhantes foram observadas em idade entre 13 e 17 meses, respectivamente, nos lactentes que receberam uma série de duas doses (entre 7 e 9 e aos 12 meses de idade) ou uma série de três doses seguida de uma quarta dose aos 16 meses de idade.

Em relação ao uso concomitante de MenACWY-CRM, observou-se interferência na resposta imune aos sorotipos 6B e 23F da VPC7, no entanto, após a administração concomitante da quarta dose das duas vacinas, aos 12 meses, nenhuma redução nas respostas a esses sorotipos da VPC7 foi observada. Não houve interferência com a resposta imune para antígenos da vacina DTPa-VIP-Hib (difteria, tétano, *pertussis*, *Haemophilus influenzae* b e poliomielite), para os outros sorotipos da VPC7, nem tampouco para os antígenos da vacina tríplice e tetraviral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela) ou da vacina hepatite B.

Em relação à segurança, o grupo de trabalho examinou também dados dos quatro ensaios clínicos e avaliou as reações, acompanhando por seis meses 5 mil crianças que haviam recebido MenACWY-CRM e concluiu que os eventos adversos locais e sistêmicos após a administração concomitante de MenACWY-CRM e vacinas da rotina foram semelhantes àqueles observados após a vacinação de rotina isolada (Figura 3).

Uma terceira vacina meningocócica conjugada, disponível no Brasil, é a quadrivalente ACWY conjugada ao toxoide tetânico (menACWY-TT) licenciada no Brasil com indicação para indivíduos com mais de 1 ano de idade. O fabricante dessa vacina

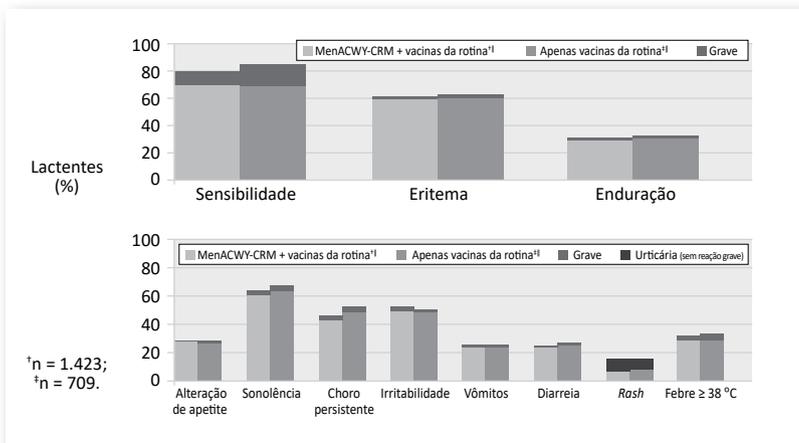


Figura 3. Reatogenicidade de MenACWY-CRM em lactentes.

Fonte: Klein NP, Reisinger KS, Johnston W, Odrlijn T, Gill CJ, Bedell L, Dull P. Safety and immunogenicity of a novel quadrivalent meningococcal CRMconjugate vaccine given concomitantly with routine vaccinations in infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(1):64-71.

recentemente submeteu dossiê à European Medicines Agency (EMA) com o objetivo de licenciar o uso em crianças com menos de 12 meses de vida. Segundo a EMA, dados de segurança e imunogenicidade apresentados são sugestivos de que menACWY-TT foi eficaz em promover a produção de anticorpos em lactentes, sem qualquer fato preocupante em relação à segurança. No entanto, a agência concluiu que, para o licenciamento, o fabricante deverá apresentar relatório completo de 18 meses de acompanhamento.

Recomendações das Sociedades

Diante dos resultados de prevalência dos diferentes sorogrupos de meningococo no Brasil, da demonstração de segurança e eficácia e do licenciamento da vacina para bebês com menos de 1 ano de idade, no intuito de ampliar a proteção para crianças, as Sociedades Brasileiras de Pediatria (SBP) e de Imunizações (SBIm), em

2016, expandiram a recomendação de uso da vacina quadrivalente ACWY-CRM para lactentes no primeiro ano de vida.

As seguintes recomendações constam no calendário da SBIm para crianças:

Meningocócicas conjugadas: sempre que possível, preferir a vacina menACWY, inclusive para os reforços de crianças previamente vacinadas com menC.

No Brasil, para crianças a partir dos 2 meses de idade, estão licenciadas as vacinas conjugadas: menC e menACWY-CRM. A vacina menACWY-TT está licenciada a partir de 1 ano de idade.

O esquema primário padrão varia com a vacina utilizada. MenC: duas doses, aos 3 e 5 meses de idade e reforço entre 12-15 meses. MenACWY-CRM: três doses aos 3, 5 e 7 meses de idade e reforço entre 12-15 meses.

Para crianças que não receberam menC e que iniciam a vacinação em atraso com menACWY, os esquemas também variam. Com menACWY-CRM, iniciando entre 7 e 23 meses de idade: duas doses, sendo que a segunda deve ser obrigatoriamente aplicada após a idade de 1 ano (mínimo dois meses de intervalo entre elas); iniciando após os 24 meses de idade: uma dose. MenACWY-TT iniciando após 12 meses de idade: uma dose.

Em todos os casos, em virtude da rápida redução dos títulos de anticorpos protetores, reforços são necessários a cada cinco anos, abrangendo toda infância e adolescência.

Crianças com vacinação completa com menC podem se beneficiar com uma ou mais doses adicionais (dependendo

do produto e da idade) de menACWY, com o objetivo de ampliar a proteção. Respeitar o intervalo mínimo de dois meses da última dose de menC.

Importante frisar que, na impossibilidade de uso da vacina MenACWY, para crianças e adolescentes, a vacina menC deve ser recomendada.

Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Casos Confirmados, Óbitos, Incidência (por 100.000 habitantes) e letalidade (%) por tipo de meningite, Brasil, 2010 a 2013. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/agosto/21/Tabela-Meningite-Obitos-incid--ncia.pdf> [Acesso em 17 out 2016].
- Domingues CMAS, Teixeira AMS. Coberturas vacinais e doenças imunopreveníveis no Brasil no período 1982-2012: avanços e desafios do Programa Nacional de Imunizações. *Epidemio. Serv Saúde*. 2013;22(1).
- European Medicines Agency. Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/002226/WC500201913.pdf [Acesso em 17 out 2016].
- Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, Fermon F, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr*. 2013;11:17.
- Klein NP, Reisinger KS, Johnston W, Odrlic T, Gill CJ, Bedell L, Dull P. Safety and immunogenicity of a novel quadrivalent meningococcal CRM-conjugate vaccine given concomitantly with routine vaccinations in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(1):64-71.
- MacNeil JR, Rubin L, McNamara L, Briere EC, Clark TA, Cohn AC; Meningitis and Vaccine Preventable Diseases Branch, Division of Bacterial

Vacina meningocócica quadrivalente ACWY: recomendar no primeiro ano de vida?

Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Use of MenACWY-CRM Vaccine in Children Aged 2 Through 23 Months at Increased Risk for Meningococcal Disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2013. MMWR. 2014;63(24):527-30.

Rouphael NG, Stephens DS. Neisseria meningitidis: biology, microbiology, and epidemiology. *Methods Mol Biol.* 2012;799:1-20.

Sáfadi MAP, Berezin EN, Arlant LHF. Meningococcal disease: epidemiology and early effects of immunization programs. *J Pediatric Inf Dis Soc.* 2014;3(2):91-3.

Sáfadi MAP, Berezin EN, Oselka GW. Análise crítica das recomendações do uso das vacinas meningocócicas conjugadas. *J. Pediatr (Rio J).* 2012;88(3).

Silva M. Doença meningocócica. In: Ballalai I. Manual prático de imunizações. 2nd ed. São Paulo: AC Farmacêutica; 2015.

Sireva II. Vigilancia de Enfermedad Meningocócica en Las Américas 2010-2014. Disponível em: http://ais.paho.org/hip/viz/ed_meningo_esp.asp. Acesso em: 17 out 2016.

Sociedade Brasileira de Imunizações. Calendário de Vacinação SBIm Criança. Disponível em: <http://sbim.org.br/images/files/calend-sbim-crianca-2016-17-160914c-spread.pdf>. Acesso em 17 out 2016.

Tregnaghi M, Lopez P, Stamboulian D, Graña G, Odriljin T, Bedell L, Dull PM. Immunogenicity and safety of a quadrivalent meningococcal polysaccharide CRM conjugate vaccine in infants and toddlers. *Int J Infect Dis.* 2014;26:22-30.

Vacinas rotavírus: qual é a melhor vacina no cenário epidemiológico atual?

Ricardo Q. Gurgel
Victor S. Santos

Diarreia aguda é a segunda causa mais importante de morbimortalidade em crianças com menos de 5 anos de idade em todo o mundo, e os rotavírus são os agentes patogênicos mais frequentemente associados com hospitalizações, episódios de diarreia grave e óbitos. Apesar de ocorrer de forma altamente prevalente em crianças nos primeiros anos de vida em todo o mundo, mais de 90% das mortes causadas por rotavírus ocorrem em países de baixa e média rendas, sendo que a diarreia por rotavírus tem provocado mais de 600 mil mortes anuais.

Os rotavírus pertencem à família *Reoviridae* e apresentam um capsídeo de simetria icosaédrica. Esse capsídeo viral possui três camadas proteicas que envolvem 11 segmentos de RNA de fita dupla. Existem diversos tipos de grupos de rotavírus, os

pertencentes ao grupo A são considerados os principais responsáveis pelos episódios de gastroenterites agudas graves em crianças de todo o mundo.

O capsídeo externo dos rotavírus do grupo A é formado por duas proteínas denominadas VP4 (designada proteína G) e VP7 (designada proteína P), que apresentam antígenos com propriedades imunológicas protetoras e neutralizantes. Em razão dessa característica, pesquisadores em todo o mundo utilizam um sistema binário de classificação para especificar os sorotipos e genótipos aos quais pertencem os rotavírus. Essa classificação tem importância fundamental para se conhecer a diversidade das cepas de rotavírus circulantes e as mudanças que ocorrem com o tempo nos diversos locais. A identificação dessas cepas é feita utilizando-se técnicas moleculares (imunofenotipagem e RT-PCR) e, em algumas situações, requerem descrição completa da genealogia das espécies circulantes, sendo necessário realizar sequenciamento.

Em termos de prática clínica corrente, no entanto, como não há diferença importante de gravidade segundo as cepas circulantes, não há maior necessidade de realizar todas essas etapas, sendo necessário somente identificação com técnicas imunocromatográficas ou Elisa, mas para o correto monitoramento das espécies circulantes, sempre é preciso fazê-las.

Em 2006, duas vacinas de vírus vivos atenuados contra rotavírus foram licenciadas em vários países em todo o mundo e, em 2009, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a recomendar fortemente que as vacinas contra rotavírus fossem incluídas nos programas nacionais de imunização de países com alta mortalidade infantil (mortes por diarreia > 10% das mortes totais), mesmo que com eficácia menor, pela grande possibilidade de salvar vidas. As duas vacinas atualmente licenciadas são:

(a) pentavalente (G1, G2, G3, G4, P [8]) que é uma vacina recombinante natural humano-bovino (Rotateq[®] [RV5]); Merck, Whitehouse Station, NJ, EUA); e (b) monovalente (G1P[8]) derivada de uma cepa humana atenuada (Rotarix[®] [RV1]); GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica).

Os países localizados na América Latina, Brasil inclusive e principalmente, estiveram entre os primeiros a adotar o uso das vacinas em seus programas nacionais de imunização. Em março de 2006, apenas um mês após a publicação dos ensaios clínicos dessas duas vacinas no *New England Journal of Medicine*, o Brasil introduziu em seu Programa Nacional de Imunização (PNI) a vacina monovalente (Rotarix[®]) e desde então a cobertura vacinal tem-se mantido acima de 85%. Até dezembro de 2014, 16 países e um território já haviam adotado a vacinação contra rotavírus em seus programas nacionais e, desde então, relataram reduções significativas nos episódios de diarreia grave devido ao rotavírus, assim como houve redução também de todas as causas de hospitalização relacionadas com a diarreia e consultas ambulatoriais.

Apesar das reduções nas taxas de óbito e internamento, os primeiros relatos pós-início da vacinação descreveram grande proporção de episódios de diarreia por rotavírus associados com o genótipo G2P[4], uma cepa completamente heterotípica em relação à vacina adotada pelo PNI, cujos ensaios clínicos que licenciaram essas vacinas apontavam proteção menor, ao redor de 45%. Embora essa ocorrência possa ter sido uma coincidência temporal, uma vez que esse genótipo estava circulando nos países com e sem a vacinação contra o rotavírus; seu surgimento também pode ter sido o resultado da pressão imunológica exercida pela vacina monovalente (Rotarix[®]), o que facilitou a seleção de genótipos para os quais as vacinas têm menor eficácia.

Convém ressaltar que, antes da introdução das vacinas, as cepas mais comumente encontradas em todo o mundo (incluindo América Latina e Brasil) eram G1P[8], G9P[8] e em menor proporção G2P[4]. Essa alteração no tipo de cepa circulante foi primeiramente reportada no Brasil, e desde então mudanças semelhantes foram relatadas em estudos conduzidos na Bélgica, na Áustria e na Austrália.

Seguindo essa linha, uma recente metanálise reportou que a proteção das vacinas atualmente em uso contra a cepa G2P[4] foi de 39% na América Latina e 58% na Europa, sendo assim mais baixa do que a proteção para cepas homotípica ou parcialmente heterotípica (> 80% de proteção). Isso parece indicar que as vacinas podem favorecer a seleção de cepas em uma população altamente vacinada. Essa discussão tem levantado o seguinte questionamento: qual é a melhor vacina no cenário epidemiológico atual? Com o intuito de responder a essa importante questão é que se está discutindo aqui o efeito protetor das vacinas atualmente recomendadas pela OMS, descrevendo o seu impacto sobre a carga da doença rotavírus.

Recentemente, fizemos uma revisão sistemática com metanálise dos estudos que foram conduzidos nos países latino-americanos, mostrando que, para o cenário epidemiológico atual da América Latina, a efetividade das vacinas contra hospitalizações por rotavírus em crianças com menos de 5 anos foi 73% e contra diarreia grave foi 74%; sendo que ambas as vacinas (Rotarix® e Rotateq®) apresentaram semelhante efetividade.

Embora a efetividade das vacinas reportada tenha sido menor do que a eficácia demonstrada pelos ensaios clínicos realizados para o registro das vacinas, esses achados refletem a situação do mundo real. No entanto, os valores encontrados para a América

Latina são mais baixos do que aqueles reportados por estudos conduzidos na Europa e nos Estados Unidos onde a redução da hospitalização variou de 80% a 98%. O que demonstra que pode haver variação da efetividade das vacinas de acordo com a configuração local, sendo menor a eficácia quanto menos desenvolvido o local, o que é reforçado pelo fato de os ensaios clínicos realizados nos países africanos de baixa renda relatarem menor eficácia da vacina Rotarix®. Esse fato possivelmente se deve à maior diversidade de cepas circulantes e à maior carga da doença nesses ambientes.

Apesar dessa diferença na efetividade, estudos recentes têm demonstrado significativas reduções nas taxas de hospitalização e óbito por diarreia aguda nos países que adotaram a vacinação universal contra rotavírus, e que essas reduções vêm, inclusive, sendo ampliadas. Em países latino-americanos, como Brasil, México, Panamá e El Salvador, que apresentam cobertura vacinal acima de 80%, a redução das taxas de mortalidade e internação por diarreia aguda em menores de 5 anos chegou a 60% e 70%, respectivamente. Adicionalmente, existe evidência consistente de que a Rotarix® não provocou modificações moleculares (*reassortments*) diferentes antes e depois do início da vacina, mesmo com evidência de que a cepa vacinal se encontra circulante nas amostras coletadas no Brasil, com queda generalizada de amostras G1P[8] em nosso meio. Isso foi demonstrado em estudo de 27 anos dessa cepa recolhida associada à diarreia em vários locais do Brasil antes e depois da vacinação.

Essa diminuição do genótipo G1P[8] como sendo responsável pelos quadros de diarreia aguda também foi percebida por outros países latino-americanos. Na recente metanálise que conduzimos, foi observado que o G2P[4] foi a combinação genotípica mais

prevalente em países como Brasil (54,2%), Argentina (46,6%), Equador (50%) e Colômbia (57,3%) e o segundo mais frequente na Nicarágua (20,3%), no Chile (6,8%) e na Bolívia (28,9%). O genótipo G9P[8] foi o mais comum no Chile (81,7%) e na Bolívia (41,8%) e o segundo mais prevalente na Argentina (16,4%), no Equador (37,5%) e na Colômbia (7,8%). A proporção dos genótipos circulantes na América Latina entre 2006 e 2014 é apresentada na Figura 1.

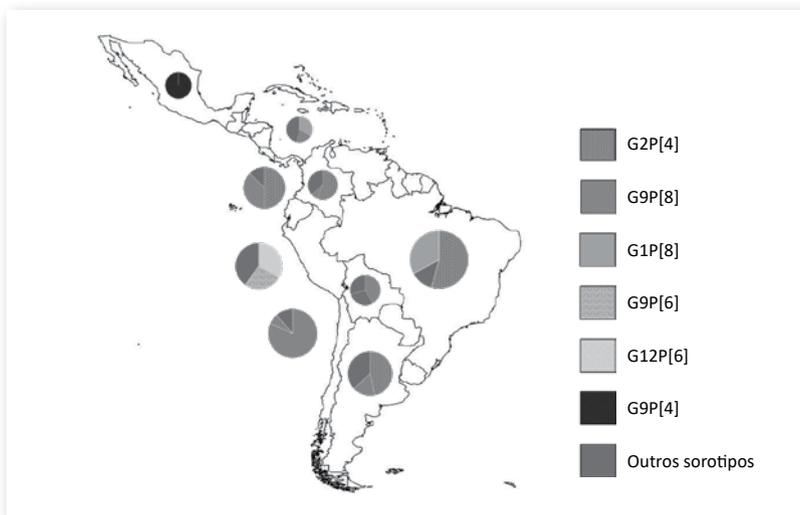


Figura 1. Distribuição das cepas de rotavírus circulantes na América Latina entre 2006 e 2014.

Adaptado de: Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PRS, Cuevas LE, Gurgel RQ. Rotavirus vaccines effectiveness against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2016 Aug 12;5(1):83.

O impacto da vacina sobre a carga da doença rotavírus é mais evidente nos países de baixa renda. Recentemente, um estudo de série temporal realizado em Ruanda comparando os períodos

pré- e pós-introdução da vacina evidenciou que o número de admissões hospitalares devido à diarreia aguda diminuiu substancialmente, sendo que o efeito também foi percebido em crianças mais velhas não elegíveis para a vacinação, sugerindo proteção indireta pela transmissão reduzida do rotavírus. Dados similares têm sido reportados a partir da Europa e dos Estados Unidos, o que pode ser explicado pelo efeito de imunidade de rebanho da vacinação quando esta é implementada em larga escala sob condições de rotina.

Em nosso meio, o Instituto Butantan, de São Paulo e a Fiocruz, do Rio de Janeiro, têm procurado desenvolver uma vacina localmente. A Fiocruz tem acordo de incorporação de tecnologia para nacionalizar a produção da vacina monovalente, a Rotarix® da GSK. Ainda não existe produto em testes com produção local. O Instituto Butantan tem um projeto de desenvolver uma vacina pentavalente (G1, G2, G3, G4, G9) originariamente concebida no Reino Unido, com aquisição apoiada pela Path Foundation. Essa vacina já tem uma formulação (vírus humano-bovino reassorted atenuado) testada em fase I, mas ainda se encontra em compasso de espera para realização das fases seguintes.

Assim, com base nas evidências apresentadas, chegamos à conclusão e podemos afirmar que as vacinas comercializadas atualmente continuam sendo efetivas na prevenção da infecção por rotavírus em um número substancial de crianças e as vacinas estão conseguindo manter em baixos níveis a carga da doença diarreica mais grave, com significativas reduções nas taxas de hospitalização e mortalidade por diarreia em toda a América Latina. Entretanto, a continuidade da vigilância pós-introdução das vacinas é necessária para monitorar quaisquer mudanças na

incidência de rotavírus e o potencial surgimento de cepas heterotípicas. Além disso, deve-se investir no desenvolvimento e na produção de vacinas no Brasil assumindo a dianteira na produção de alternativas que possam substituir as vacinas atualmente em uso.

Referências bibliográficas

- Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 2005;365:1147-52.
- Gurgel RG, Bohland AK, Vieira SCF, Oliveira DM, Fontes PB, Barros VF, et al. Incidence of rotavirus and all-cause diarrhea in northeast Brazil following the introduction of a national vaccination program. *Gastroenterology*. 2009;137:1970-5.
- Gurgel RQ, Correia JB, Cuevas LE. Effect of rotavirus vaccination on circulating virus strains. *Lancet*. 2008;371:301-2.
- Gurgel RQ, Cuevas LE, Vieira SC, Barros VC, Fontes PB, Salustino EF, et al. Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1571-3.
- Gurgel RQ, Cunliffe NA, Nakagomi O, Cuevas LE. Rotavirus genotypes circulating in Brazil before national rotavirus vaccination: a review. *J Clin Virol*. 2008;43:1-8.
- Karafilakis E, Hassounah S, Atchison C. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in Europe, 2006-2014. *Vaccine*. 2015;33:2097-107.
- Lanata CF, Fischer-Walker CL, Olascoaga AC, Torres CX, Aryee MJ, Black RE. Global causes of diarrheal disease mortality in children <5 years of age: a systematic review. *PLoS One*. 2013;8:e72788.
- Leshem E, Lopman B, Glass R, Gentsch J, Bányai K, Parashar U, Patel M. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014;3099:1-10.

- Linhares AC, Stupka JA, Ciapponi A, Bardach AE, Glujovsky D, Aruj PK, et al. Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2011;21:89-109.
- Luna EJ, Frazatti-Gallina NM, Timenetsky MCST, Cardoso MR, Veras MA, Miraglia JL, et al. A phase I clinical trial of a new 5-valent rotavirus vaccine. *Vaccine.* 2013;31:1100-5.
- Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, Witte D, Kirsten M, Louw C, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med.* 2010;362:289-98.
- Matthijnsens J, Nakagomi O, Kirkwood CD, Ciarlet M, Desselberger U, Van Ranst M. Group A rotavirus universal mass vaccination: how and to what extent will selective pressure influence prevalence of rotavirus genotypes? *Expert Rev Vaccines.* 2012;11:1347-54.
- Nakagomi T, Cuevas LE, Gurgel RG, Elrokhsi SH, Belkhir YA, Abugalia M, et al. Apparent extinction of non-G2 rotavirus strains from circulation in Recife, Brazil, after the introduction of rotavirus vaccine. *Arch Virol.* 2008;153:591-3.
- Ngabo F, Tate JE, Gatera M, Rugambwa C, Donnen P, Lepage P, et al. Effect of pentavalent rotavirus vaccine introduction on hospital admissions for diarrhoea and rotavirus in children in Rwanda: a time-series analysis. *Lancet Glob Heal.* 2016;4:e129-36.
- Organizations WH, Record WE, States M, Group SA, Africa S. Rotavirus vaccines WHO position paper: January 2013 - Recommendations. *Vaccine.* 2013;31:6170-1.
- Paulke-Korinek M, Kundi M, Rendi-Wagner P, de Martin A, Eder G, Schmidle-Loss B, et al. Herd immunity after two years of the universal mass vaccination program against rotavirus gastroenteritis in Austria. *Vaccine.* 2011;29:2791-6.
- Rha B, Tate JE, Payne DC, Cortese MM, Lopman BA, Curns AT, Parashar UD. Effectiveness and impact of rotavirus vaccines in the United States - 2006-2012. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13:365-76.

- Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al.; Human Rotavirus Vaccine Study Group. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006;354:11-22.
- Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol.* 2005;15:29-56.
- Santos VS, Marques DP, Martins-Filho PRS, Cuevas LE, Gurgel RQ. Rotavirus vaccines effectiveness against rotavirus infection and hospitalization in Latin America: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2016;5(1):83.
- Silva MFM, Rose TL, Gómez MM, Carvalho-Costa FA, Fialho AM, Assis RM, et al. G1P[8] species A rotavirus over 27 years--pre- and post-vaccination eras--in Brazil: full genomic constellation analysis and no evidence for selection pressure by Rotarix® vaccine. *Infect Genet Evol.* 2015;30:206-18.
- Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al.; Rotavirus Efficacy and Safety Trial (REST) Study Team. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med.* 2006;354:23-33.
- Wang H, Menzies R, Macartney K. Changes in hospitalisations for acute gastroenteritis in Australia after the national rotavirus vaccination program. *Med J Aust.* 2012;197:453-7.
- Zeller M, Rahman M, Heylen E, De Coster S, De Vos S, Arijs I, et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine.* 2010;28:7507-13.

Vacina febre amarela: uma só dose é suficiente?

José Geraldo Leite Ribeiro

A doença

A febre amarela é uma doença viral aguda, febril e de gravidade variável, transmitida pela picada de mosquitos hematófagos, pertencentes à família *Culicidae*, principalmente do gênero *Aedes* e *Haemagogus*. Representa uma condição endêmica nas matas tropicais da África (com cerca de 80% dos casos notificados) e na América do Sul. No Brasil, acomete com maior frequência indivíduos com faixa etária acima dos 15 anos, do sexo masculino, que realizam atividades agropecuárias, de ecoturismo e extração de madeira. Outro grupo de risco são pessoas não vacinadas que residem perto de ambientes silvestres, onde circula o vírus, além de turistas e migrantes que adentram esses ambientes. A maioria dos casos manifesta-se clinicamente como doença febril aguda inespecífica e evolui de forma benigna. Entretanto, existem casos que evoluem para a chamada forma clássica, com disfunção

de múltiplos órgãos e hemorragias graves. Não existe tratamento específico para a doença, apenas o suporte clínico. A vacinação é a única maneira comprovadamente eficaz de proteção contra a febre amarela silvestre, uma vez que os vetores envolvidos não são passíveis de controle.

O período de incubação varia de três a seis dias, após a picada do mosquito fêmea, podendo chegar a dez dias. Pode evoluir para a cura ou a forma grave (período de intoxicação), caracterizada pelo aumento da febre, diarreia e reaparecimento de vômitos com aspecto de borra de café, instalação de insuficiências hepática e renal. Surgem também icterícia, manifestações hemorrágicas (hematêmese, melena, epistaxe, hematúria, sangramento vestibular e da cavidade oral, entre outras), oligúria, albuminúria e prostração intensa, além de comprometimento do sensório, que se expressa mediante obnubilação mental e torpor com evolução para o coma. O óbito costuma ocorrer após o sexto ou sétimo dia do início dos sintomas, raramente após o décimo dia, quando parte dos doentes evolui para a cura espontânea. Ainda, podem ocorrer formas atípicas fulminantes, levando à morte precoce em 24 a 72 horas após o início da doença – esses quadros são raros e geralmente devidos à coagulação intravascular disseminada.

A vacina

A vacina febre amarela é a medida mais importante para a prevenção e o controle da doença. Os municípios com risco potencial para reintrodução do vírus devem procurar facilitar o acesso à vacinação, com prioridade para viajantes que tenham como destino as áreas de risco, quando devem receber a vacina 10 dias antes da viagem. Produzida a partir da cepa 17D, obtida originalmente de

um paciente com febre amarela no Senegal, em 1927, atualmente existem duas cepas sendo utilizadas mundialmente: a cepa 17DD e a cepa 17D-204. No Brasil, desde 1937, a vacina é produzida a partir da cepa 17D, pelo Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos Biomanguinhos, sendo constituída por vírus vivos atenuados. É altamente imunogênica, resultando em viragem sorológica em mais de 95% dos vacinados após dez dias da aplicação. No entanto, com menos de 1 ano de idade a soroconversão é menor, sendo cerca de 80% aos 9 meses de vida.

A vacinação é indicada para todas as pessoas (a partir dos 9 meses de idade) que vivem em áreas brasileiras com recomendação de vacinação e para aqueles que vão se deslocar para alguma dessas áreas. Em situações de epidemias, recomenda-se a vacinação a partir de 6 meses, por via subcutânea na região deltóidea, em dose única de 0,5 mL.

Embora geralmente segura, eventos adversos associados à vacina podem ser graves, principalmente casos de visceralização do vírus vacinal (risco de ocorrência entre 250 mil a 500 mil doses aplicadas). Esses eventos ocorrem quando da aplicação da primeira dose.

É contraindicada em crianças com menos de 6 meses de idade mesmo em área com recomendação de vacina na rotina, gestantes, portadores de processos infecciosos agudos, imunodeprimidos, portadores de doença do timo e em pacientes com alergia grave ao ovo de galinha e seus derivados. Os indivíduos que vivem com HIV/aids, em risco epidemiológico, são vacinados apenas no caso de apresentarem as condições estabelecidas no Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais (CRIE). Recentemente, incluiu-se a contraindicação relativa a nutrizes. Mulheres amamentando crianças com menos de 6 meses de vida

necessitam interromper a amamentação por 15 a 30 dias após a vacinação, se indicada. Pacientes idosos e portadores de doenças autoimunes devem ser vacinados apenas quando houver indicação epidemiológica, devendo ser avaliado o risco-benefício.

Alguns países exigem o Certificado Internacional de Vacinação e Profilaxia (CIVP) com registro da vacina febre amarela, previsto pelo Regulamento Sanitário Internacional, como condição para a concessão de vistos de entrada. Esse certificado é emitido pelo Ministério da Saúde, por intermédio dos postos em portos, aeroportos e fronteiras, e serviços públicos e privados de vacinação credenciados para tal pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). É importante que o serviço de vacinação sempre anote o número do lote da vacina aplicada no cartão de vacinação.

Número de doses

Até 2012, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendava a aplicação de uma dose da vacina febre amarela de dez em dez anos nos residentes em área endêmica e viajantes, sendo este o prazo de validade do cartão internacional de vacinação febre amarela. No entanto, em 2013, por meio de um *Position Paper*, publicado no *Weekly Epidemiological Record*, passa a recomendar a vacinação em dose única. A justificativa seria a existência de estudos relatando proteção por longo período. Cita como exceção a vacinação de lactentes que poderia ser complementada com uma segunda dose. Em 2016, nova publicação reforça a mudança do Regulamento Sanitário anunciando a criação de um novo modelo que especifica ser a vacina dose única e válida sem limite de tempo.

Diante desse posicionamento da OMS, o Comitê Técnico Assessor do Programa Nacional de Imunizações rediscutiu as normas brasileiras de vacinação febre amarela. A soroconversão inferior a 100% com dose única já seria uma indicação de benefício de uma segunda dose para aqueles residentes em regiões endêmicas. Além disso, os estudos de duração de proteção citados pela OMS, em sua maioria, foram realizados com vacinas diferentes das atualmente utilizadas no Brasil.

Foi estabelecido um esquema de duas doses, como a seguir:

- A vacina febre amarela deve ser aplicada aos 9 meses de idade com um reforço aos 4 anos, visando a resgatar as potenciais falhas primárias e secundárias da vacina em lactentes;
- Para pessoas vacinadas a partir dos 5 anos de idade, residentes ou que viajam para áreas endêmicas, será realizada uma dose de reforço, após dez anos da aplicação da primeira dose;
- Para efeito do Certificado Internacional de Vacinação, o Brasil seguirá a modificação já aprovada no Regulamento Sanitário Internacional, considerando a vacina febre amarela como de imunidade permanente, sem necessidade de revacinação.

O Ministério da Saúde está realizando estudos para avaliar, em um futuro próximo, a persistência da imunidade da vacina febre amarela, visando a dispor de evidências científicas mais consistentes, para a tomada de decisão sobre a necessidade de manter a aplicação de uma única dose de reforço, após dez anos da aplicação da primeira dose.

A doença é de notificação compulsória internacional, portanto, todo caso suspeito deve ser prontamente comunicado por

telefone, fax ou e-mail às autoridades, por se tratar de doença grave, assim como deve ser notificada toda e qualquer mortandade de macacos referida pela comunidade e/ou por profissionais da área de saúde (epizootias).

Referências bibliográficas

Advisory Group of Experts on Immunization. April 2013 – conclusions and recommendations. Genève: n 20. 2013;88:201-16.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Imunizações. Nota informativa n 102/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Brasília, agosto de 2014.

Collaborative Group for Studies of Yellow Fever Vaccine. A randomised double-blind clinical trial of two yellow fever vaccines prepared with substrains 17DD and 17D-213/77 in children nine-23 months old. Mem Inst Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro). 2015;110(6):771-80.

Ribeiro JGL. Febre amarela. In: Ballalai I. Manual prático de imunizações. 2nd ed. Rio de Janeiro: Gen, 2013. pp.133-6.

World Health Organization. Weekly Epidemiological Record. Amendment to International Health Regulations (2005), Annex 7 (yellow fever): Term of protection provided by vaccination against yellow fever infection, and validity of related IHR certificate of vaccination, extended to life of the person vaccinated. Genève: july, 2016, Disponível em: www.who.int/ith.

14

Dengue: quem devemos vacinar prioritariamente?

Gabriel Oselka

Está licenciada no Brasil e em outros dez países a vacina dengue do Laboratório Sanofi Pasteur (SP). É uma vacina de vírus atenuados, quiméricos, que tem como base o vírus vacinal da febre amarela 17D, no qual foram inseridos genes para as proteínas da pré-membrana e do envelope dos quatro vírus da dengue.

Dois grandes estudos de fase III realizados com a mesma metodologia (controlados com placebo, aleatórios) foram fundamentais para o licenciamento: um na Ásia (Indonésia, Tailândia, Malásia, Filipinas, Vietnã, com 10.275 participantes, com idade de 2 a 14 anos) e outro na América Latina (Brasil, Colômbia, México, Honduras, Porto Rico, com 20.869 participantes, com idade de 9 a 16 anos).

O desfecho primário avaliado (nos primeiros dois anos de seguimento) foi a eficácia contra dengue, de qualquer gravidade, confirmada por virologia. Os principais resultados desses estudos podem ser assim resumidos:

- No estudo asiático, a eficácia variou conforme o grupo etário, sendo maior com o aumento da idade. Nas crianças de 2 a 5 anos de idade, a eficácia foi de 33,7%, comparada com 74,4% nos adolescentes de 12 a 14 anos. Idade e prévia soropositividade à dengue tiveram uma alta correlação;
- No terceiro ano de seguimento, que envolveu apenas casos hospitalizados (os primeiros dois anos foram de seguimento ativo, com contatos semanais com as famílias) foi constatado aumento do risco de hospitalização por dengue no grupo de crianças de 2 a 5 anos de idade, em comparação com o grupo-controle (risco relativo [RR] 7,5, com intervalo de confiança [IC] 95% de 1,2-313). Nos anos 4 e 5 de seguimento, o RR caiu a 1,4 (IC 95%, 0,6-4).
- Por essa razão, o laboratório produtor resolveu que o licenciamento da vacina seria solicitado apenas para pessoas com mais de 9 anos de idade. Como a metodologia dos dois estudos citados foi a mesma, foi realizada uma análise, *post hoc*, unificando os dados do estudo asiático nos maiores de 9 anos e do estudo latino-americano.

São os resultados a seguir:

- Eficácia: 65% (IC 95%, 60,7%-69,9%). Para os diferentes sorotipos: 1: 58%; 2: 47%; 3: 73%; 4: 83%;
- Eficácia conforme soropositividade prévia. Soropositivos: 81%; soronegativos: 52%;
- Eficácia para prevenção de dengue hemorrágica: 93%;
- Eficácia para prevenção de hospitalizações: 80%;
- É importante salientar que na fase de seguimento hospitalar dos estudos de fase III e IIb não se verificou aumento do

risco de hospitalização nos vacinados com mais de 9 anos de idade, mesmo nos previamente soronegativos.

Levando em conta as características da vacina (que deve ser empregada em esquema de três doses, 0-6-12 meses) e a situação epidemiológica local, quem deve ser vacinado? A vacina deve ser introduzida nos programas nacionais de imunização dos países onde a dengue é endêmica?

Recentes documentos definem a posição do Programa Nacional de Imunizações do Brasil e da Organização Mundial da Saúde (OMS).

O Relatório do Grupo de Trabalho constituído pelo Ministério da Saúde para definir os critérios da vacina dengue no Programa Nacional de Imunizações (PNI), após analisar as características da vacina, a ausência de estudos sobre possível interferência com o uso simultâneo com outras vacinas do Calendário Nacional de Vacinação, o desconhecimento quanto à proteção de longa duração, a eficácia variável para os quatro sorotipos, o custo, a baixa reatogenicidade verificada nos estudos, a preocupação quanto à segurança a médio e longo prazos (como a verificada nas crianças menores no estudo asiático), a necessidade de outros estudos, no Brasil, particularmente de custo-efetividade e soro prevalência em diferentes municípios, concluiu:

“Há consenso de que o desenvolvimento de vacina para prevenção de dengue é um grande avanço para o controle da doença. No entanto (...), os resultados dos estudos que estão em andamento são imprescindíveis para definições da utilização da vacina no Brasil.”

Destaca-se a importância de avaliações de custo-efetividade. A partir do conhecimento do valor comercial do imunobiológico e das estimativas do custo da carga da doença ter-se-ão maiores subsídios para planejamento de recursos financeiros orçamentários, assim como para a decisão política da inclusão da vacina no calendário nacional.

Dessa forma e diante do exposto, com os dados disponíveis associados à busca incessante por resultados que representem o impacto real da vacinação contra a dengue para diminuir a carga da doença no país, o Grupo de Trabalho não recomenda a introdução de forma imediata da vacina no Calendário Nacional de Vacinação, apesar da liberação do registro da vacina para uso no país pela Anvisa.

É importante ressaltar que mesmo com a introdução de uma vacina no PNI, não haverá diminuição do número de casos em curto prazo, uma vez que a doença é endêmica no país, ocorre em todas as faixas etárias e que em situação de surto não poderá a ser utilizada. Nessas condições, as ações de controle do vetor não poderão ser abandonadas e deverão ser reforçadas em curto prazo.

Nesse cenário, as intervenções de ações de controle de vetores. devem ser mantidas por intermédio das intervenções anualmente preconizadas, tais como as visitas pelos agentes de saúde pública e a remoção e o tratamento químico de criadouros.

Da mesma forma, as intervenções de controle do *Aedes*, que já apresentam evidências de eficácia em estudos experimentais, devem ser avaliadas em suas potencialidades de utilização em escala ampliada. A OMS recomenda uma série de alternativas, tais como: o uso de mosquitos infectados pela bactéria *Wolbachia*, os mosquitos geneticamente modificados, a utilização de materiais

impregnados com inseticidas (telas e cortinas), a aplicação intradomiciliar de inseticida residual, entre outras.

É consenso entre os especialistas que a utilização de todas as estratégias de combate aos mosquitos, tradicionais e futuras, além de evitarem a disseminação da dengue e outras arboviroses, poderão amplificar a eficácia das vacinas dengue.

Já o Grupo de Especialistas em Imunização da OMS (SAGE) em um *position paper*, de julho de 2016, afirma:

“Os países devem cogitar a introdução da vacina dengue (SP) apenas em áreas geográficas (nacionais ou subnacionais) onde os dados epidemiológicos indiquem alta carga da doença.

“Na definição de populações que serão alvo da vacinação, infecção prévia por um vírus da dengue de qualquer sorotipo, medida por soroprevalência, deve ser de aproximadamente 70% ou mais no grupo etário alvo da vacinação, a fim de maximizar o impacto de saúde pública e o custo-efetividade. Vacinação de populações com soroprevalência entre 50% e 70% é aceitável, mas o impacto do programa de vacinação pode ser mais baixo. A vacina não é recomendada quando a soroprevalência for inferior a 50% no grupo etário alvo da vacinação.

“Os critérios de soroprevalência para a introdução da vacina são baseados no seu desempenho diferente em pessoas soronegativas em comparação às soropositivas. A soroprevalência de 50% ou mais reflete as condições dos locais onde os estudos de fase III foram realizados. A soroprevalência geral nos participantes dos estudos de fase

III com idades de 9 a 16 anos foi de aproximadamente 80%. Uso dessa vacina em populações com soroprevalência baixa no grupo etário cogitado para a vacinação não é recomendado, devido à baixa eficácia e os riscos potenciais no longo prazo de dengue grave em indivíduos soronegativos vacinados.”

Quanto à vacinação em nível individual, as Sociedades Brasileiras de Pediatria, Imunizações e Infectologia recomendam, em seus calendários, o uso para pessoas de 9 a 45 anos de idade que vivem em regiões de risco para a doença.

Referências bibliográficas

- Brasil. Ministério da Saúde. Relatório do Grupo de Trabalho constituído pelo Ministério da Saúde para definir os critérios de introdução da vacina contra a dengue no Programa Nacional de Imunizações. Disponível em: saude.gov.br. Acesso em: 12 out 2016.
- Capending MR, Tran NH, Hadinegoro SR, Ismail HI, Chotpitayasunondh T, Chua MN, et al.; CYD14 Study Group. Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer – masked, placebo controlled trial. *Lancet*. 2014;384:1358-65.
- Hadinegoro SR, Arredondo-Garcia JC, Capending C, Deseda C, Chotpitayasunondh T, Dietze R, et al.; CYD-TDV Dengue Vaccine Working Group. Efficacy and long term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *N Engl J Med*. 2015;373:1195-206.
- Villar L, Dayan GH, Arredondo-Garcia JL, Rivera DM, Cunha R, Deseda C, et al.; CYD15 Study Group. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. *N Engl J Med*. 2014;372:113-23.
- WHO. Dengue vaccine: WHO position paper – July 2016. 2016;91: 349-64.