



NOTA TÉCNICA – 08/03/2019 (Atualizada em 18/03/2018)

Vacinas influenza no Brasil em 2019

Isabella Ballalai, Renato Kfoury, Juarez Cunha, Mônica Levi e Ricardo Feijó

Introdução

A Influenza, conhecida como gripe, está entre as viroses mais frequentes em todo o mundo e, desde os primórdios da humanidade, é causa de surtos e pandemias. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que cerca de 10% da população é infectada anualmente pelo vírus influenza e que 1,2 bilhão de pessoas apresentam risco elevado para complicações decorrentes da doença. Entre elas, 385 milhões de idosos acima de 65 anos de idade, 140 milhões de crianças e 700 milhões de crianças e adultos com alguma doença crônica.

A gripe é causada por mais de um tipo de vírus influenza, classificados como A e B, e cada um possui subtipos. Os subtipos A que mais frequentemente infectam os humanos são os A (H1N1) e A (H3N2), enquanto os subtipos B são classificados como linhagem Victoria e Yamagata.

Pessoas de todas as idades são suscetíveis à infecção pelo vírus influenza, porém alguns grupos estão mais propensos a desenvolver formas graves da doença. Nesse sentido, destacam-se as gestantes, puérperas, adultos com mais de 60 anos, crianças com menos de cinco anos e indivíduos que apresentam doenças crônicas, especialmente cardiopulmonares, obesidade (IMC \geq 40), diabetes, síndrome de Down e imunossupressão.

Diferente dos resfriados, causados por outros vírus, a gripe caracteriza-se por início súbito dos sintomas, como febre, mialgia, tosse, dor de garganta, coriza, calafrios, tremores, cefaleia e anorexia. A infecção geralmente dura uma semana e os sintomas podem persistir por alguns dias.

Em alguns casos, principalmente nos grupos de maior risco, a doença pode evoluir com complicações respiratórias (como pneumonia viral ou bacteriana) ou outras menos comuns, bem como levar à descompensação da doença de base e até mesmo ao óbito.

A transmissão ocorre pelas secreções das vias respiratórias de uma pessoa contaminada ao falar, espirrar ou tossir, mas também pode acontecer por meio do contato das mãos com superfícies contaminadas por secreções respiratórias de uma pessoa infectada. Nessas situações, o indivíduo leva o agente infeccioso das mãos diretamente para a boca, nariz e olhos.

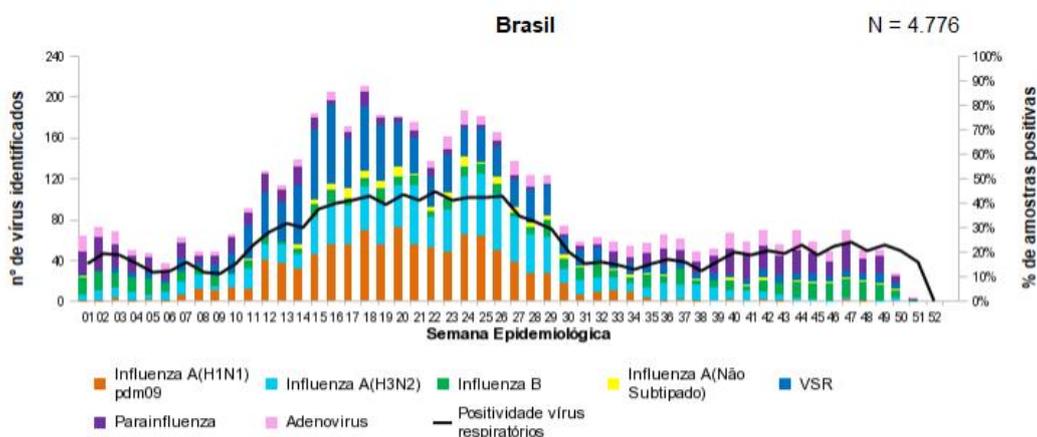
Epidemiologia no Brasil

Síndrome Gripal (SG)

Até a SE 52 de 2018, as unidades sentinelas de SG coletaram 21.540 amostras — é preconizada a coleta de 05 amostras semanais por unidade sentinela. Do total, 18.478 (85,6%) foram inseridas no sistema e 25,8% (4.776/18.478) tiveram resultado positivo para vírus respiratórios, a maioria influenza (55,9% ou 2.672, em números absolutos). Outros vírus respiratórios responderam pelos 44,1% restantes (2.104, em números absolutos) para outros vírus respiratórios.

Das amostras positivas para influenza, 1.026 (38,4%) eram de

A(H1N1)pdm09; 532 (19,9%) de influenza B; 126 (4,7%) de influenza A não subtipado; e 988 (37,0%) de influenza A(H3N2). As regiões Sudeste e Sul concentram as maiores quantidades de amostras positivas, com destaque para a maior circulação de Influenza A(H3N2), A(H1N1)pdm09 e VSR. A região Nordeste, por sua vez, apresentou uma maior circulação de Influenza A(H1N1)pdm09, enquanto o mais frequente nas regiões Centro-Oeste e Norte foi o VSR. No que diz respeito à distribuição dos vírus por faixa etária, ocorreu uma maior circulação de VSR e Parainfluenza nos indivíduos menores de 10 anos. Entre os indivíduos a partir de 10 anos, predominaram o Influenza A(H1N1)pdm09 e o A(H3N2).



Fonte: SIVEP - Gripe. Dados atualizados em 2/1/2019, sujeitos a alteração.

Figura 1. Distribuição dos vírus respiratórios identificados nas unidades sentinelas de Síndrome Gripal, por semana epidemiológica de inícios dos sintomas. Brasil, 2018 até a SE 52.

Síndrome Respiratória Aguda Grave (SRAG)

Em 2018, foram notificados no Brasil 35.564 casos de síndrome respiratória aguda grave (SRAG), das quais 29.053 (84,7%) foram processadas. Destas amostras, 23,2% (6.754/29.053) foram classificadas como SRAG por influenza e 22% (6.397/29.053) por outros vírus respiratórios. Entre os casos

de influenza, 3.880 (57,48%) correspondiam à influenza A(H1N1)pdm09; 653 (9,7%) à influenza A não subtipado; 567 (8,4%) a influenza B; e 1.654 (24,5%) a influenza A(H3N2).

Os casos de SRAG por influenza apresentaram uma mediana de idade de 37 anos, variando de 0 a 107 anos. A região Sudeste registrou o maior número de casos de SRAG por influenza: 46,6% (3.148/6.754).

Até a semana epidemiológica (SE) 52 de 2018, foram notificados 5.278 óbitos por SRAG, o que corresponde a uma letalidade de 14,8% (5.278/35.564). Do total, 1.381 (26,2%) foram confirmados para influenza, sendo 917 (66,4%) decorrentes de A(H1N1)pdm09; 129 (9,3%) de influenza A não subtipado; 78 (5,6%) por influenza B; e 257 (18,6%) por influenza A(H3N2). O estado com o maior número de óbitos foi São Paulo, que registrou 42,1% (581/1.381) do verificado no país.

Entre as mortes por influenza, a mediana da idade foi de 57 anos, variando de 0 a 107 anos. A taxa de mortalidade por influenza no Brasil está em 0,66/100.000 habitantes. Dos 1.381 indivíduos que foram a óbito por influenza, 1.055 (76,4%) apresentaram pelo menos um fator de risco para complicação, com destaque para idade acima de 60 anos, cardiopatas, diabéticos e portadores de pneumopatias.

Além disso, 1.077 (78%) fizeram uso de antiviral, com mediana de 4 dias entre os primeiros sintomas e o início do tratamento, variando de 0 a 94 dias. Recomenda-se iniciar o tratamento nas primeiras 48 horas. A tabela a seguir apresenta a distribuição dos óbitos de SRAG por influenza, segundo

fator de risco e utilização de antiviral, Brasil, 2017 até a SE 52.

Óbitos por Influenza (N = 1.381)	n	%
Com Fatores de Risco	1.055	76,4%
Adultos ≥ 60 anos	581	55,1%
Doença cardiovascular crônica	333	31,6%
Pneumopatias crônicas	260	24,6%
Diabete mellitus	242	22,9%
Obesidade	154	14,6%
Doença Neurológica crônica	111	10,5%
Doença Renal Crônica	99	9,4%
Imunodeficiência/Imunodepressão	88	8,3%
Gestante	16	1,5%
Doença Hepática crônica	26	2,5%
Criança < 5 anos	98	9,3%
Puérpera (até 42 dias do parto)	3	0,3%
Indígenas	3	0,3%
Síndrome de Down	13	1,2%
Que utilizaram antiviral	1.077	78,0%

Fonte: SINAN Influenza Web. Dados atualizados em 2/1/2019, sujeitos a alteração.

Tabela 1. Distribuição dos óbitos de SRAG por influenza segundo fator de risco e utilização de antiviral. Brasil, 2018 até a SE 52.

Como são as vacinas influenza?

As vacinas influenza disponíveis no Brasil são todas inativadas (de vírus mortos), portanto sem capacidade de causar doença. Até 2014, estavam disponíveis no Brasil apenas as vacinas trivalentes, com uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma cepa B (linhagem Yamagata ou Victoria).

As novas vacinas quadrivalentes, licenciadas desde 2015, contemplam, além dessas três, uma segunda cepa B, contendo em sua composição as duas linhagens de Influenza B: Victoria e Yamagata. Como as trivalentes, as vacinas quadrivalentes são inativadas e não possuem adjuvantes.



Em 2019, as vacinas terão a seguinte formulação:

- **Um vírus similar ao vírus influenza A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09.**
- **Um vírus similar ao vírus influenza A/Switzerland/8060/2017 (H3N2).**
- **Um vírus similar ao vírus influenza B/Colorado/06/2017 (linhagem B/Victoria/2/87)**
- **As vacinas influenza quadrivalentes deverão conter também um vírus similar ao vírus influenza B/Phuket/3073/2013 (linhagem B/Yamagata/16/88).**

Em relação à formulação 2018, houve alteração nas cepas A (H3N2) nas vacinas tri e quadrivalentes e na cepa B presente na vacina trivalente.

Hemisfério Sul: cepas recomendadas para a vacina <u>trivalente</u>	
2018	2019
<ul style="list-style-type: none">• A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09• A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)• B/Phuket/3073/2013 (Yamagata)	<ul style="list-style-type: none">• A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09• A/Switzerland/8060/2017 (H3N2)• B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage).

Destaques em azul indicam cepas alteradas

Hemisfério Sul: cepas recomendadas para a vacina <u>quadrivalente</u>	
2018	2019
<ul style="list-style-type: none"> • A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 • A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2) • B/Brisbane/60/2008 (Victoria) • B/Phuket/3073/2013 (Yamagata) 	<ul style="list-style-type: none"> • A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 • A/Switzerland/8060/ 2017 (H3N2) • B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage). • B/Phuket/3073/2013 (Yamagata)

Destaques em azul indicam cepas alteradas

Hemisfério Norte: cepas recomendadas para a vacina <u>trivalente</u>	
2017-2018	2018-2019
<ul style="list-style-type: none"> • A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 • A/Hong Kong/4801 2014 (H3N2) • B/Brisbane/60/2008 (Victoria) 	<ul style="list-style-type: none"> • A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 • A/Singapore/INFIMH- 16-0019/2016 (H3N2) • B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage).

Destaques em azul indicam cepas alteradas

Hemisfério Norte: cepas recomendadas para a vacina <u>quadrivalente</u>	
2017-2018	2018-2019
<ul style="list-style-type: none"> • A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 • A/Hong Kong/4801 2014 (H3N2) • B/Brisbane/60/2008 (Victoria) • B/Phuket/3073/2013 (Yamagata) 	<ul style="list-style-type: none"> • A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09 • A/Singapore/INFIMH- 16-0019/2016 (H3N2) • B/Colorado/06/2017-like virus (B/Victoria/2/87 lineage). • B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata/16/88)

Qual a importância de as vacinas quadrivalentes conterem as duas linhagens de vírus B?

Desde o ano 2000, temos observado em todo o mundo (inclusive no Brasil) a cocirculação das duas linhagens de vírus influenza B (Victoria e Yamagata) em uma mesma estação. Nesse período, em cerca de 50% das temporadas de circulação do vírus, a linhagem B contida na vacina não foi coincidente com a que predominou como causa de doença na população. Este não pareamento pode reduzir consideravelmente o perfil de efetividade da vacina em uma determinada estação.

Quais as diferenças entre as vacinas quadrivalentes licenciadas no Brasil?

A vacina quadrivalente do laboratório GSK está licenciada pela Anvisa em



nosso país para crianças a partir de 6 meses de idade e para adultos, em formulação única de 0,5mL. A vacina quadrivalente do laboratório Sanofi Pasteur tem registro na Anvisa de duas formulações: pediátrica, para uso em crianças de seis meses até três anos (0,25mL), e adulta, para crianças acima de três anos de idade e adultos (0,5mL). Não há diferenças significativas entre elas na resposta imune, eficácia ou na reatogenicidade. Importante salientar que, independente da dose, 0,25ml ou 0,5mL, crianças menores de 9 anos vacinadas pela primeira vez contra a influenza devem receber duas doses, com intervalo de 30 dias entre elas.

Este ano teremos vacinas tri e quadrivalentes disponíveis?

Sim, por alguns anos deveremos conviver com ambas. Contudo, a tendência é a de que, nos próximos anos, apenas vacinas quadrivalentes sejam produzidas. Como ocorreu no passado, de acordo com a epidemiologia, as vacinas monovalentes foram substituídas por bivalentes, e as bivalentes foram substituídas pelas trivalentes.

Há algum grupo prioritário para receber a vacina quadrivalente?

As recomendações para as vacinas quadrivalentes são as mesmas que aquelas previstas para as vacinas trivalentes. No entanto, as vacinas quadrivalentes só estarão disponíveis em clínicas privadas de imunização. Portanto, é importante lembrar que os grupos de maior risco para as complicações e óbitos por influenza, favorecidos pela vacinação na rede pública, também podem se beneficiar com a vacina quadrivalente. No entanto, na impossibilidade disso, estes indivíduos não devem deixar de se vacinar utilizando a vacina que estiver disponível.



Qual vacina será utilizada na campanha do Ministério da Saúde?

Em 2019, a vacina que será utilizada na Campanha de Vacinação contra a Gripe do Ministério da Saúde será a trivalente, contendo uma cepa A/H1N1, uma cepa A/H3N2 e uma cepa B linhagem Victoria.

A vacina quadrivalente se mostrou eficaz?

As vacinas influenza quadrivalentes foram licenciadas baseadas em estudos de imunogenicidade e de segurança. Não foram realizados estudos de eficácia. Espera-se, pela maior abrangência de cobertura de cepas circulantes dessas vacinas, uma maior efetividade na prevenção da doença.

A vacina quadrivalente é mais reatogênica que a trivalente?

Os estudos de licenciamento de ambas as vacinas quadrivalentes licenciadas no Brasil não demonstraram maior incidência de eventos adversos, tanto locais quanto sistêmicos, quando comparados com a vacina trivalente. O perfil de segurança é o mesmo.

As vacinas influenza podem ser utilizadas na gestação?

Sim, gestantes constituem grupo prioritário para a vacinação, pelo maior risco de desenvolverem complicações e pela transferência de anticorpos ao bebê, protegendo contra a doença nos primeiros meses de vida. A vacina quadrivalente tem a mesma formulação da trivalente, exceto pelo acréscimo de uma segunda linhagem da cepa B, e perfil de segurança semelhante. Portanto, considera-se que os dados de segurança com a vacina trivalente são suficientes para a indicação das duas vacinas (tri e quadrivalentes) para gestantes.



Pacientes alérgicos ao ovo de galinha podem receber a vacina?

Sim, esses pacientes podem receber a vacina. Alergia a ovo, mesmo graves como a anafilaxia, não são mais consideradas contraindicação nem precaução para o uso da vacina influenza. Pessoas com histórico de alergia ao ovo, mesmo graves como anafilaxia, não apresentaram reações alérgicas ao serem vacinadas. Importante: NÃO é indicado realizar teste alimentar prévio com ovo no lactente ou em qualquer outra idade para decidir sobre uso da vacina.

Quais os eventos adversos esperados?

Os eventos adversos mais frequentes ocorrem no local da aplicação: dor, vermelhidão e endurecimento em 15% a 20% dos vacinados. Essas reações costumam ser leves e desaparecem em até 48 horas.

Manifestações sistêmicas são mais raras, benignas e breves. Febre, mal estar e dor muscular acometem 1% a 2% dos vacinados, de 6 a 12 horas após a vacinação e persistem por 1 a 2 dias, sendo mais comuns na primeira vez em que recebem a vacina. Reações anafiláticas são extremamente raras.

Em caso de sintomas não esperados (febre muito alta, reação exagerada, irritabilidade extrema, sinais de dor abdominal, recusa alimentar, sangue nas fezes, entre outros) é recomendado procurar imediatamente atendimento médico ou serviço de emergência para que sejam descartadas outras causas, pois, em princípio, não são relacionados à vacina influenza.



Tem dosagens diferentes das vacinas quadrivalentes para menores de 3 anos?

No Brasil, existem duas vacinas quadrivalentes licenciadas pela Anvisa para administração em crianças de 6 a 36 meses de idade: a Fluarix® Tetra, produzida pela GSK com recomendação de dose de 0,5 mL —, e a FluQuadri®, da Sanofi Pasteur, cuja dose recomendada é de 0,25 mL. Mais informações podem ser obtidas no Bulário Eletrônico da Anvisa:

- Fluarix® Tetra — GSK:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=4104872018&pIdAnexo=10550071

- FluQuadri® — Sanofi Pasteur:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=14104032016&pIdAnexo=3190042

Crianças que receberam duas doses da vacina trivalente ou quadrivalente em anos anteriores deverão receber duas doses da quadrivalente este ano?

Não é necessário. Como regra geral, tanto para as vacinas quadrivalentes como para as trivalentes, crianças que receberam duas doses na primovacinação devem receber somente uma dose em anos posteriores. Já aquelas que receberam somente uma dose na primovacinação idealmente deverão receber duas doses da vacina.

Crianças que vão receber pela primeira vez a vacina influenza podem receber uma dose da trivalente e a segunda da quadrivalente?

Não há estudos de intercambialidade com as diferentes vacinas influenza, tri e quadrivalente, porém não há plausibilidade biológica para supor algum problema com este esquema.

Indivíduos que receberam a trivalente podem receber, numa mesma temporada, uma dose da quadrivalente para ampliar a proteção?

Apesar de não ser uma recomendação, podem. Em relação às crianças, embora não haja estudos com aplicação de três doses de vacina influenza numa mesma temporada, não é provável haver problemas relacionados à segurança deste esquema.

Crianças que foram imunizadas na primeira dose com a vacina quadrivalente de um determinado produtor podem receber a segunda dose com uma vacina quadrivalente de outro produtor?

Sempre que possível devemos manter o esquema com a vacina do mesmo produtor. Na falta do produto ou quando não se conhece a vacina que foi utilizada na primeira dose, qualquer vacina influenza (tri ou quadrivalente), de qualquer produtor deve ser utilizada.

Existe um intervalo mínimo entre as duas vacinas (trivalente e quadrivalente)?

O intervalo recomendado é de 4 semanas entre as doses, mas um intervalo mínimo de 3 semanas é aceito.



As vacinas influenza quadrivalentes podem ser aplicadas simultaneamente com outras vacinas?

A exemplo das vacinas trivalentes, as vacinas quadrivalentes também podem ser aplicadas simultaneamente com as demais vacinas do calendário da criança, adolescente, adulto ou idoso.

As vacinas influenza quadrivalente e trivalente podem ser utilizadas em imunodeprimidos?

Tratam-se de vacinas inativadas, portanto sem restrições de uso em populações imunocomprometidas, que tem indicação de vacinação especialmente reforçada.

As vacinas influenza devem ser aplicadas por via intramuscular?

As vacinas influenza tri e quadrivalentes devem ser administradas por via intramuscular. Em casos excepcionais, como, por exemplo, em pacientes com discrasias sanguíneas, podem ser administradas pela via subcutânea.

A SBIM recomenda qual das duas vacinas?

A SBIM recomenda o uso preferencial, sempre que disponível, das vacinas quadrivalentes, pelo seu maior espectro de proteção. Porém, reforça que, na indisponibilidade do produto, a vacina trivalente deve ser utilizada de maneira rotineira, especialmente em grupos de maior risco para o desenvolvimento de formas graves da doença, mantendo a recomendação de vacinação universal.

Sites úteis sobre influenza

Família SBIM: <http://familia.sbim.org.br>



WHO influenza: <http://www.who.int/influenza/en/>

WHO vigilância e monitoramento :

http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/en/

CDC: <http://www.cdc.gov/flu/index.htm>

MS/SVS:

<http://portalms.saude.gov.br/component/content/article/918-saude-de-a-a-z/influenza/22873-informacoes-sobre-gripe>