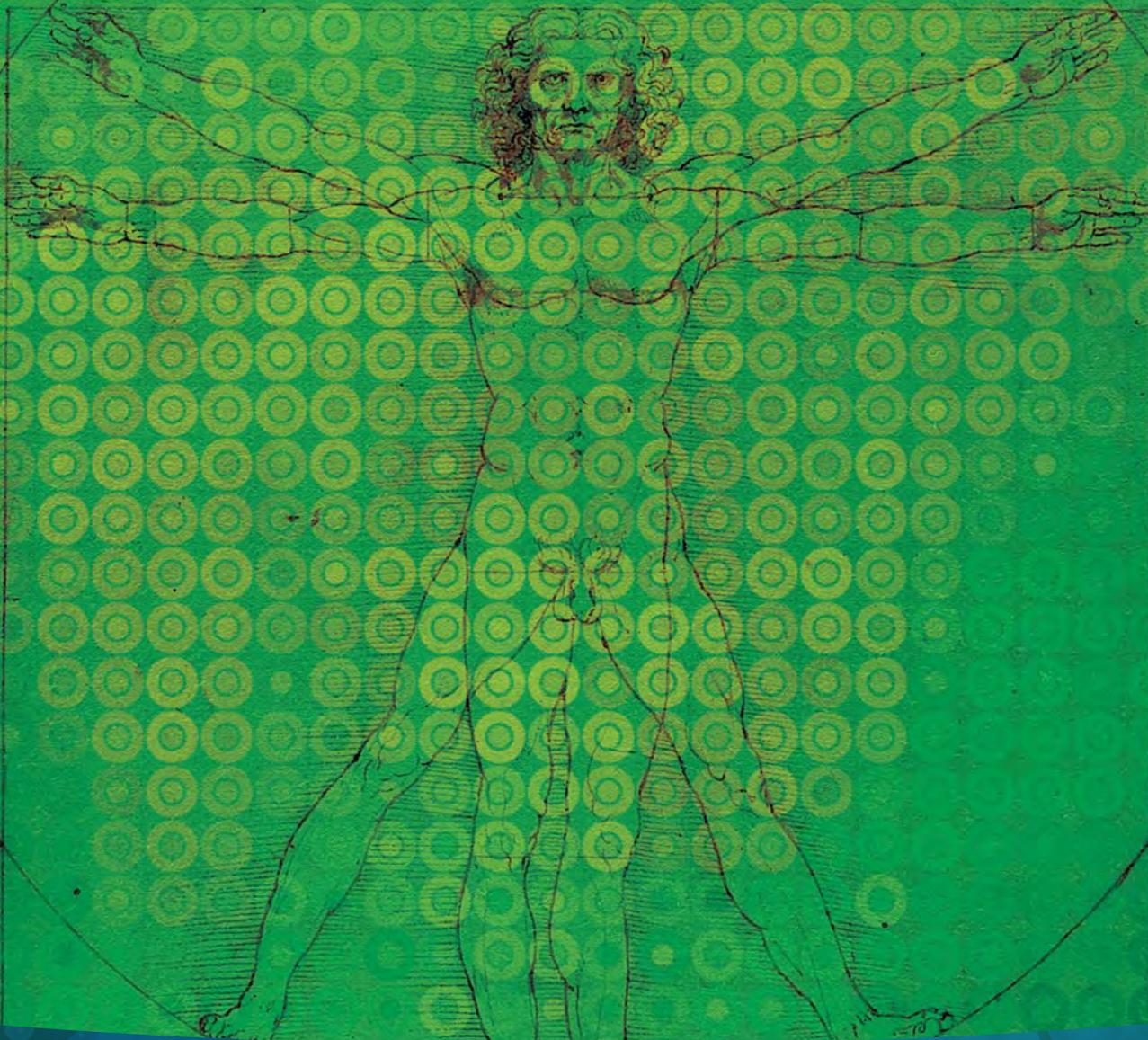


imunizações

PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

volume 10 número 1 ABRIL/2017



Presente e futuro

Nesta edição:

ENTREVISTA - HPV EM MENINOS

ARTIGO ORIGINAL | ARTIGO COMENTADO

LEITURA RECOMENDADA

Sua participação na Revista Imunizações

- **Cartas dos Leitores**

Envie seu comentário sobre as matérias e artigos, ou sua opinião sobre os temas abordados, críticas, elogios, sugestões.

- **Fale com o Especialista**

Sua dúvida será respondida por um especialista da SBIm.

Para participar, envie sua mensagem pelo e-mail **revistaimunizacoes@sbim.org.br** e informe na linha assunto: “Cartas dos Leitores” ou “Fale com o Especialista”.

A Revista Imunizações acolhe opiniões sobre todos os temas, reservando-se o direito de rejeitar textos insultuosos ou que divirjam de sua linha editorial. A publicação está sujeita à limitação de espaço, o que poderá exigir que o texto enviado seja resumido.

As opiniões emitidas pelos autores dos artigos são de exclusiva responsabilidade dos mesmos e não necessariamente representam um posicionamento da SBIm.

SUMÁRIO

EDITORIAL	3
PALAVRA DA PRESIDENTE	5
ENTREVISTA	
HPV em meninos	6
ARTIGO ORIGINAL	
Febre amarela: Situação atual	10
Vacina caxumba: Duas ou três doses?	16
ARTIGO COMENTADO	
<i>Epidemic of Mumps among Vaccinated Persons, the Netherlands, 2009-2012</i>	20
DO PONTO DE VISTA DO ESPECIALISTA	
Rotavírus e alergia alimentar: Uma breve revisão sobre a doença e a importância da vacinação	23
CALENDÁRIOS DE VACINAÇÃO	
Vacinação do adolescente	36
Calendário de vacinação SBIm Adolescente	38
FALE COM O ESPECIALISTA	40
LEITURA RECOMENDADA	
<i>Methotrexate reduces vaccinespecific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibodyproducing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine</i>	42
AGENDA	44

EXPEDIENTE

REVISTA IMUNIZAÇÕES SBIM

VOLUME 10 • NÚMERO 1 • ABR/2017

PUBLICAÇÃO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE IMUNIZAÇÕES

CONSELHO EDITORIAL DA REVISTA IMUNIZAÇÕES

EDITORES: Guido Levi, Isabella Ballalai e Renato Kfourì

MEMBROS: Ana Catarina de Melo Araújo (PE)

Analiária Pimentel (PE)

Consuelo Oliveira (PA)

Eitan Berezin (SP)

Gabriel Oselka (SP)

Jacy Andrade (BA)

José Geraldo Leite Ribeiro (MG)

Juarez Cunha (RS)

Lily Yin Weckx (SP)

Luiza Helena Falleiros (SP)

Marco Aurelio Palazzi Sáfadi (SP)

Marta Heloisa Lopes (SP)

Mirian Moura (SP)

Normeide Pedreira (BA)

Renato Kfourì (SP)

Rosana Richtmann (SP)

Sonia Faria (SC)

Tânia Petraglia (RJ)

SEDE SBIM

Rua Luís Coelho, 308 – cj. 54

01309-902 – São Paulo/SP

Telefax: (11) 3255-5674

secretaria@sbim.org.br

WWW.SBIM.ORG.BR

MAGIC RM COMUNICAÇÃO ESTRATÉGICA

Rua da Glória, 366/801

20241-180 – Glória – Rio de Janeiro/RJ

Tel: (21) 3852-5112

www.magic-rm.com

contato@magic-rm.com

EDITOR E DIRETOR-GERAL:

Ricardo Machado (MTB 18370)

DIRETORA DE ARTE E PRODUÇÃO GRÁFICA:

Silvia Fittipaldi

DIAGRAMAÇÃO: Raphael Harrys

REVISORA: Sonia Cardoso

Cód. da publicação: 16116.04.17

Tiragem: 4.000 exemplares

DIRETORIA (2017-2018)

PRESIDENTE: Isabella Ballalai (RJ) **2º SECRETÁRIO:** Juarez Cunha (RS)
VICE-PRESIDENTE: Renato Kfourí (SP) **1ª TESOUREIRA:** Mayra Moura (SP)
1º SECRETÁRIO: Guido Levi (SP) **2ª TESOUREIRA:** Mônica Levi (SP)

COMISSÃO DE ENSINO/ESPECIALIZAÇÃO

PRESIDENTE: Ricardo Becker Feijó (RS)
MEMBROS: Guido Levi (SP), Isabella Ballalai (RJ), Lily Yin Weckx (SP),
Marta Heloisa Lopes (SP), Mirian Moura (SP), Renato Kfourí (SP)

COMISSÃO DE ÉTICA

PRESIDENTE: Gabriel Oselka (SP)
MEMBROS: Evelin Plácido (SP), Guido Levi (SP), João Cláudio Jacó (CE),
José Geraldo Leite Ribeiro (MG)

COMISSÃO TÉCNICA PARA REVISÃO DOS CALENDÁRIOS VACINAIS E CONSENSOS

PRESIDENTE: Mônica Levi (SP)
MEMBROS: Analiria Pimentel (PE), Consuelo Oliveira (PA), Eitan Berezin (SP),
Flávia Bravo (RJ), Gabriel Oselka (SP), Guido Levi (SP), Isabella Ballalai (RJ), Jacy Andrade (BA),
José Geraldo Leite Ribeiro (MG), Juarez Cunha (RS), Lily Yin Weckx (SP), Luiza Helena Falleiros (SP),
Marco Aurélio Sáfaci (SP), Maria Angela Rocha (PE), Marta Heloisa Lopes (SP), Mayra Moura (SP),
Mirian Moura (SP), Mônica de Araújo Álvares da Silva (DF), Regina Succi (SP), Renato Kfourí (SP),
Ricardo Becker Feijó (RS), Rosana Richtmann (SP), Sílvia Bardella Marano (SP), Tânia Petraglia (RJ)

COMISSÃO DE CURSOS E EVENTOS

PRESIDENTE: Renato Kfourí (SP)
MEMBROS: Flávia Bravo (RJ), Mayra Moura (SP), Juarez Cunha (RS), Naomy Wagner (SP)
e Sílvia Bardella Marano (SP)

COMISSÃO FISCAL

PRESIDENTE: Maria Aparecida da Costa Neves (SP)
MEMBROS: Guilhermina Giusti (SP) e Luiza Helena Falleiros (SP)

COMISSÃO DE IMUNIZAÇÕES DO VIAJANTE

PRESIDENTE: Flávia Bravo (RJ)
MEMBROS: Ana Rosa dos Santos (DF), Jessé Alves (SP), Lessandra Michelim (RS),
Mônica Levi (SP), Tânia Chaves (PA)

REVISTA

imunizações

EDITORIAL

“É uma questão de solidariedade entre gêneros evitar a transmissão mútua do HPV.” A opinião é da presidente da Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais e Consensos da SBIm, Mônica Levi. Um panorama sobre o papilomavírus humano, as doenças decorrentes da infecção e os efeitos da imunização de meninos e homens, você confere em entrevista na página 6.

O surto de febre amarela é tema do “Artigo original” assinado pelo infectologista Argus Leão Araújo. Com a ocorrência de casos em estados vizinhos a Minas Gerais, as áreas com recomendação da vacinação foram estendidas. No texto são abordadas as questões relativas à doença, quem deve ser imunizado, os casos contraindicados e especificidades para cada faixa etária.

Já o “Artigo original” de Reinaldo de Menezes Martins (Bio-Manguinhos/Fiocruz) aborda as epidemias de caxumba nos anos recentes e a ocorrência da doença em vacinados, caracterizando falha vacinal. O tema é tratado também no “Artigo comentado”, de Lily Yin Weckx (Unifesp), no qual ela apresenta uma análise sobre a epidemia registrada na Holanda entre 2009 e 2012.

A seção “Do ponto de vista do especialista” traz uma breve revisão sobre a doença por rotavírus, as vacinas hoje licenciadas e a importância de sua utilização, além de comentários sobre alergia alimentar. Em “Calendário de vacinação”, você vai se informar sobre as peculiaridades da imunização de adolescentes.

Em “Leitura recomendada” há um artigo sobre o efeito do metotrexato na diminuição dos níveis de anticorpos específicos à vacina pneumocócica conjugada 13-valente. E em “Fale com o especialista” estão as respostas às dúvidas de nossos leitores e associados.

Aproveite a leitura!

Os editores

DIRETORIAS DAS REGIONAIS

DISTRITO FEDERAL

PRESIDENTE: Ana Rosa dos Santos
VICE-PRESIDENTE: Mônica de Araújo Alvares da Silva
1ª SECRETÁRIA: Marta de Fátima R. da Cunha Guidacci
2ª SECRETÁRIA: Déborah Maria Alves Gertrudes Tavares
1ª TESOUREIRA: Flávia de Assis Silva
2ª TESOUREIRA: Claudía Valente

ESPÍRITO SANTO

PRESIDENTE: Ana Paula Neves Burian Lima
VICE-PRESIDENTE: Lauro Ferreira da Silva Pinto Neto
SECRETÁRIA: Josefa Correia Batista
TESOUREIRA: Euzanete Maria Coser

MINAS GERAIS

PRESIDENTE: Jandira Aparecida Campos Lemos
VICE-PRESIDENTE: José Geraldo Leite Ribeiro
1º SECRETÁRIO: Argus Leão Araújo
2ª SECRETÁRIA: Márcia Cordeiro de Moraes Barbosa
1ª TESOUREIRA: Marilene Lucinda Silva
2ª TESOUREIRA: Tânia Maria Soares A. Caldeira Brant

PARAÍBA

PRESIDENTE: Maria do Socorro Ferreira Martins
VICE-PRESIDENTE: Paula Christianne Gomes Souto Maia
SECRETÁRIA: Wania Pereira Freire
TESOUREIRA: Gildenia Pinto dos Santos Trigueiro

PARANÁ

PRESIDENTE: Andressa Hoinski
VICE-PRESIDENTE: Heloisa Ilhe Garcia Gianberardino
SECRETÁRIA: Cristina de Oliveira Rodrigues
TESOUREIRA: Eliane Mara Cesário Maluf

RIO DE JANEIRO

PRESIDENTE: Flávia Bravo
VICE-PRESIDENTE: Tânia Petraglia
1ª SECRETÁRIA: Marilda Souza Brasil Silva
2º SECRETÁRIO: Joel Conceição Bressa da Cunha
1ª TESOUREIRA: Mayra Moura
2ª TESOUREIRA: Isabella Ballalai

SÃO PAULO

PRESIDENTE: Silvia Bardella Marano
VICE-PRESIDENTE: Eitan Berezin
1ª SECRETÁRIA: Luiza Helena Falleiros Arlant
2ª SECRETÁRIA: Silvia Viesti
1ª TESOUREIRA: Evelim Plácido
2ª TESOUREIRA: Mildred Traldi

REPRESENTANTES REGIONAIS

BAHIA – Nilda Ivo
CEARÁ – Jocileide Sales Campos
GOIÁS – Marcelo Daher
MATO GROSSO DO SUL – Ana Carolina Nasser Penaforte
PARÁ – Consuelo Silas de Oliveira
PERNAMBUCO – Ana Catarina de Melo Araújo
RIO GRANDE DO SUL – Juarez Cunha
SANTA CATARINA – Aroldo Prohmann de Carvalho

REVISTA

imunizações

PALAVRA DA PRESIDENTE

Febre amarela ressurgindo na América Latina e na África; sarampo colocando a Europa em estado de alerta; hepatite A preocupando Portugal; informações imprecisas ou veiculadas de forma incorreta; a produção de boatos impulsionada por interesses econômicos ou pelo medo e ignorância... Estes são apenas alguns dos fatos que evidenciam a importância de nós, profissionais que atuamos na área da Saúde, estarmos bem informados sobre o que acontece no mundo em relação às doenças imunopreveníveis.

É importante notar que o processo de atualização, e também de compartilhamento de informações, demanda mais do que interesse e leitura. Requer, antes de tudo, um compromisso com a ética. Esse compromisso deve encontrar expressão em todas as etapas da assistência, incluindo o rigoroso apeço às boas práticas em imunizações, do gerenciamento de estoque e controle da temperatura, até quanto à orientação dos pacientes e divulgação de serviços conforme orienta o código de ética do Conselho Federal de Medicina (CFM).

Na sociedade global em que vivemos, as baixas coberturas vacinais de determinado agravo em um país representam risco real de perda do status de controle desse mesmo agravo em outros países. Portanto, é crucial a ampliação dessas coberturas, o que só será possível com a educação – entendida aqui como o processo de conscientização sobre riscos e benefícios da vacinação, de forma clara, objetiva, isenta, com base em criteriosos estudos científicos.

Atenta a estas necessidades, a SBIm se preocupa em levar a seus associados e à sociedade de modo geral informações por meio de comunicados, notas técnicas, publicações. Outra frente de ação são os eventos: realizaremos em São Paulo (Maksoud Plaza), de 9 a 12 de agosto, a XIX Jornada Nacional de Imunizações. O tema deste ano é "Imunização e sustentabilidade: caminhos para a prevenção". Trata-se de um chamado da SBIm para a compreensão mais ampla dos fatores envolvidos na relação risco-prevenção de danos à saúde.

A SBIm entende que, juntos, formamos a força capaz de gerar e sustentar o movimento de vigilância, de educação para a prevenção e de valorização das imunizações como o inequívoco instrumento de promoção da saúde, sempre de forma ética e responsável.

Contamos com sua participação! Para se manter informado, acompanhe em nosso site os eventos, notícias e notas técnicas, e atualize seu cadastro para receber nossa newsletter eletrônica.

Um abraço!

Isabella Ballalai
Presidente da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm)

HPV em meninos



Mônica Levi

Médica pneumopediatra; Diretora da SBIIm; Presidente da Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais e Consensos da SBIIm.

O Ministério da Saúde incluiu meninos de 12 a 13 anos na campanha de vacinação contra o HPV, o vírus do papiloma humano, sexualmente transmissível. O plano é ampliar a faixa etária gradativamente até que, em 2020, meninos dos 9 aos 13 anos sejam imunizados, como já ocorre com meninas desde 2014.

Esta medida faz do Brasil o primeiro país da América do Sul e o sétimo do mundo a incluir meninos em um programa nacional de imunização de HPV.

Nesta edição, conversamos com a pneumopediatra Mônica Levi, presidente da Comissão Técnica para Revisão dos Calendários Vacinais e Consensos da SBIIm. Ela nos apresenta um panorama sobre a transmissão do vírus e as doenças daí decorrentes, além da importância da imunização e sua eficácia em pessoas do sexo masculino.

Revista Imunizações – Qual a influência do homem na transmissão do HPV?

Mônica Levi – Eles desempenham importante papel na rede de transmissão.

Apesar de o papilomavírus humano (HPV) infectar o epitélio escamoso de pessoas de ambos os sexos, a resposta à infecção é bem diferente. A estimativa global é de que existam 630 milhões de homens e 370 milhões de mulheres infectados. No sexo masculino, a resposta imune é menos intensa e a maioria das infecções é assintomática. Essa prevalência maior do vírus pode ser explicada pela quantidade menor de anticorpos após a infecção, o que leva a se considerar que os homens podem ser reservatórios do vírus e o transmitem involuntariamente às parceiras.

Quais são as doenças que o HPV causa nos homens?

As patologias benignas, do ponto de vista oncológico, são o condiloma acuminado, também conhecido como verruga genital, e a papilomatose de laringe (PL), também chamada de papilomatose respiratória recorrente. Dentre as doenças malignas, temos a comprovada associação em maior ou menor grau do HPV com cânceres em diversas localizações anatômicas – ânus, pênis e orofaringe.

Quais os tipos de HPV relacionados com o câncer de orofaringe, pênis e ânus, e em que proporção?

Em todos os casos malignos que acometem o sexo masculino, o HPV 16 é o tipo predominante. Os responsáveis pelas outras formas de infecção são os tipos 18, 31, 33, 35 e 52. Diversos estudos mostram que as prevalências regionais em cânceres HPV+ são bastante variáveis, mas, em média, ela é de 90% para o câncer anal; de 50-60% no de pênis; e de 40-70% na orofaringe.

A vacina HPV4 tem eficácia comprovada entre pessoas do sexo masculino?

Sim, diversos estudos demonstraram que esta vacina é segura e imunogênica na faixa etária de 9 a 26 anos, inclusive em homens que fazem sexo com homens e homens convivendo com HIV/Aids, os quais, por serem grupo de risco aumentado para infecção e doenças associadas ao HPV, foram de particular interesse nos estudos iniciais da vacina quadrivalente, mostrando excelente resposta imunológica e segurança nessas populações. Em meninos menores de 15 anos, verificou-se que os títulos anticórpicos são ligeiramente superiores aos obtidos em meninas da mesma faixa etária, reforçando a excelente imunogenicidade da vacina entre os homens. As avaliações realizadas atestaram a eficácia na prevenção de verrugas genitais, lesões pré-neoplásicas e câncer de ânus. Atualmente estão em andamento muitas pesquisas para que se possa comprovar a eficácia da vacina também na prevenção das demais doenças associadas ao HPV no sexo masculino.

O que se espera da vacinação de meninos?

A expectativa é a redução das neoplasias anogenitais e dos condilomas – que já contam com a eficácia comprovada da vacinação – e, possivelmente, também do câncer de boca e orofaringe, tipo que ocupa o sexto lugar em incidência no mundo, com 400 mil casos por ano, causando 230 mil mortes. As ocorrências na orofaringe têm aumentado, sobretudo em países desenvolvidos. Elas estão fortemente relaciona-

das ao incremento proporcional da presença de HPV associada a estes tumores. Isto se dá, provavelmente, pelas mudanças nos padrões culturais que levaram a uma maior exposição ao vírus pela prática de sexo oral. Este crescimento é notado de duas a três vezes mais em homens do que em mulheres em contraste com o câncer HPV negativo. Levando em conta que não há *screening* para a orofaringe, uma projeção americana aponta que, até 2020, esta será a principal neoplasia relacionada a esse vírus, ultrapassando os casos cervicais.

Alguns poucos estudos isolados com o uso da vacina HPV4 em casos de papilomatose de laringe grave mostraram bons resultados, mas ainda não permitem conclusão a respeito de sua eficácia. Outra pesquisa em andamento com elevado número de participantes apresenta dados iniciais que indicam o que, eventualmente, possa ser mais um benefício da vacinação: a prevenção e/ou agente coadjuvante no tratamento da papilomatose de laringe em homens e mulheres.

Outro fator relevante já demonstrado em países que introduziram as vacinas HPV em seus calendários de rotina é o efeito rebanho obtido ao se ampliar a proteção para outros grupos, inclusive para faixas etárias não imunizadas. A equação é simples: reduzindo a transmissão do vírus, também se diminui a circulação e o risco de infecção na população. É uma questão de solidariedade entre gêneros evitar a transmissão mútua do HPV. Ou seja, ao se vacinar os meninos, há um benefício direto para eles e outro, indireto, para as mulheres.

Por que o Ministério da Saúde somente este ano incluiu os meninos no programa de vacinação contra o HPV?

O objetivo primário das vacinas HPV, quando foram desenvolvidas e licenciadas, era a proteção de mulheres contra o câncer de colo de útero. Assim, o sexo masculino não foi alvo inicial dos programas contra o HPV no mundo todo. Contudo, os estudos das patologias associadas a este vírus foram se aprofundando e as técnicas de biologia molecular aprimoradas. Assim, tornou-se cada vez mais evidente a

associação do papilomavírus humano como agente causador de doenças malignas e não malignas em homens. Começou, então, a percepção de que era necessário proteger também os meninos. Com o impacto do HPV sendo, sem dúvida, muito maior do que o percebido no início do programa, não apenas o Ministério da Saúde do Brasil, mas também os de muitos outros países, reavaliaram suas análises de custo/efetividade da inclusão dos meninos nas campanhas de imunização.

Qual faixa etária poderá ser vacinada gratuitamente no âmbito do PNI?

A vacinação masculina ocorrerá de maneira gradativa, da mesma forma como ocorreu a implementação para o sexo feminino. A estimativa é de que, até 2020, a imunização esteja disponível para todos os meninos entre 9 e 13 anos. Em 2017, o PNI introduziu a vacina HPV para os meninos de 12 e 13 anos. A faixa etária será elevada nos anos seguintes, incluindo crianças de 11 e 12 anos, em 2018; de 10 e 11, em 2019; e, finalmente, em 2020, estendendo para aqueles com 9 e 10 anos. Importante registrar que homens e mulheres vivendo com HIV/Aids, com idade entre 9 e 26 anos, também podem receber gratuitamente a vacinação pelo SUS, mediante carta de encaminhamento. Nessa população, o esquema permanece o de três doses (0-2-6 meses) para qualquer faixa etária.

Qual é o esquema de vacinação adotado pelo PNI para os meninos?

A prescrição é de duas doses com intervalo de seis meses – esquema idêntico ao adotado para meninas menores de 15 anos.

Pessoas fora da faixa etária contemplada pelo PNI também devem se vacinar?

Sim. A vacina HPV4 está licenciada no Brasil para os sexos feminino (com idades de 9 a 45 anos) e masculino (entre 9 e 26 anos). Segurança, imunogenicidade e eficácia clínica foram comprovadas em indivíduos mais velhos de ambos os sexos, mesmo naqueles

que já foram infectados pelo vírus. A vacinação fora da faixa etária de licenciamento é *off label*, ficando a recomendação a critério médico.

Como fica o esquema de doses para homens vacinados nas clínicas privadas?

O esquema preconizado atualmente pelas sociedades médicas (SBIIm, Sociedade Brasileira de Pediatria/SBP) é de três doses (0-1 a 2-6 meses) para todas as idades. No entanto, o Ministério da Saúde do Brasil introduziu, a partir desse ano, esquema de duas doses para meninas e meninos menores de 15 anos. Desde 2014, órgãos regulatórios de outros países adotaram duas doses para essa faixa etária. Inclusive o Acip (Comitê Assessor de Práticas de Imunizações) dos EUA também passou a preconizar recentemente duas doses para indivíduos de 9 a 14 anos. Nas clínicas privadas, a decisão nesse momento de mudança de esquema passa a ser a orientação médica para cada indivíduo – ambos os esquemas são aceitos, justificados e respaldados pela literatura médica.

Sobre as pessoas que já tiveram HPV, a vacinação oferece realmente benefícios?

Sim, existem estudos mostrando que a vacinação foi benéfica em homens e mulheres que já apresentaram doença prévia pelo HPV, como condiloma ou lesões pré-neoplásicas em colo de útero, vulva, vagina e ânus. Estas pesquisas indicam que a imunização previne a infecção contra os tipos com os quais o indivíduo não foi infectado, como também demonstram a redução nas taxas de reinfecção e/ou de recidivas de lesões já tratadas. No entanto, deve-se deixar claro para adultos imunizados que a vacina não tem efeito terapêutico na infecção atual e não influencia seu curso natural. A informação é necessária para não gerar falsas expectativas em relação aos benefícios do imunobiológico nessa faixa etária. 



Esse ano vamos
mudar para chegar
mais longe!

Imuno**SUL**

Febre amarela: Situação atual



Argus Leão Araújo

Coordenador do Serviço de Atenção à Saúde do Viajante da Prefeitura de Belo Horizonte. Infectologista da UTI do Hospital Eduardo de Menezes e da Equipe de Infectologia Clínica do Hospital Mater Dei. Primeiro secretário da SBlm (Regional Minas Gerais).

Em meados de dezembro de 2016, profissionais da Saúde de algumas regiões do interior do estado de Minas Gerais identificaram casos suspeitos de uma febre hemorrágica. A sintomatologia era de rápida evolução para insuficiência hepática, com icterícia, discrasias sanguíneas e elevação até de dezenas de milhares no valor das transaminases, insuficiência renal, coma e, por diversas vezes, culminando em óbito.

A primeira suspeição para febre amarela, neste surto, foi notificada no dia 2 de janeiro de 2017, dadas as características clínicas e laboratoriais exuberantes. Os casos iniciais foram relatados à Secretaria de Estado de Saúde (SES/MG) pelas unidades regionais de Teófilo Otoni e de Coronel Fabriciano. Menos de uma semana depois, foi a vez de Manhumirim e, no dia 9 de janeiro, de Governador Valadares.⁽¹⁾ Essas regiões pertencem ao leste mineiro e todos os relatos tiveram suspeita de transmissão pelo ciclo silvestre da doença.

Quase 90% dos infectados eram homens que trabalhavam na zona rural, nenhum deles com situação vacinal adequada, segundo o então critério do Ministério da Saúde (MS) – incluindo pessoas que receberam apenas uma dose da vacina há mais de dez anos. A maior letalidade ocorreu em indivíduos com mais de 60 anos. Apenas um caso foi registrado em menores de 10 anos de idade.

Estes dados são da última atualização fornecida pela SES/MG, em 12 de abril de 2017. O relatório também apresentava expansão das regiões com casos confirmados em Diamantina, Januária, Passos, Montes Claros e Sete Lagoas, além de casos suspeitos em outras Unidades Regionais e epizootias em praticamente todo o estado, inclusive na capital Belo Horizonte. Até aquela data foram notificados 1.130 casos suspeitos em humanos, com 398 confirmados, 506 descartados e 203 óbitos suspeitos, sendo 143 confirmados.⁽²⁾

Em paralelo, também houve registro de epizootias e casos humanos nos estados de São Paulo,^(3,4) Rio de Janeiro⁽⁵⁾ e Espírito Santo – neste, principalmente nos municípios que fazem limite territorial com o leste mineiro.⁽⁶⁾

A FEBRE AMARELA

Doença infecciosa febril aguda, a febre amarela é causada por um arbovírus da família *Flaviviridae*. Sua transmissão se dá pela picada de mosquitos infectados em dois ciclos epidemiológicos: o silvestre e o urbano. No primeiro, os primatas não humanos (macacos) são os principais reservatórios e os vetores são dos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. Já nas cidades, o homem é o único hospedeiro e os vetores são do gênero *Aedes*. Contudo, não há registro de febre amarela transmitida em ciclo urbano desde o ano de 1942.

O período máximo de incubação descrito é de 15 dias, mas em geral é de três a seis dias.⁽⁷⁾ Inclusive, segundo o Regulamento Sanitário Internacional, seis dias é o período de quarentena para indivíduos não vacinados que viajam para países onde a vacina é exigida.⁽⁸⁾ A suscetibilidade à doença é universal e a infecção natural promove resposta imune duradoura, provavelmente até o fim da vida.

Clinicamente, a doença é dividida em duas fases: na primeira, verificam-se sintomas inespecíficos, como febre, mal-estar, mialgias, cefaleia, náuseas e vômitos, sem gravidade. Cerca de 90% dos pacientes apresentam evolução satisfatória e autolimitada após este período. Os 10% restantes, por outro lado, vivenciam um breve período de alívio dos sintomas – de uma hora a até dois dias –, seguido pelas complicações mais temidas, já descritas aqui.

Para o diagnóstico existem dois exames: o PCR (Reação em Cadeia de Polimerase), realizado com amostras coletadas do primeiro ao quinto dia de manifestação dos sintomas, e o de sorologia por Mac Elisa, que usa amostras colhidas a partir do sexto dia.^(7,9)

Como não há tratamento específico para a febre amarela, a intervenção deve se basear no suporte avançado de vida. O paciente grave demanda atenção com altos níveis de complexidade: por vezes, internado em leito de terapia intensiva com monitorização

invasiva, rotina laboratorial frequente, hidratação venosa vigorosa, transfusões de hemoderivados diversos e hemodiálise precoce.⁽⁹⁾

A VACINAÇÃO

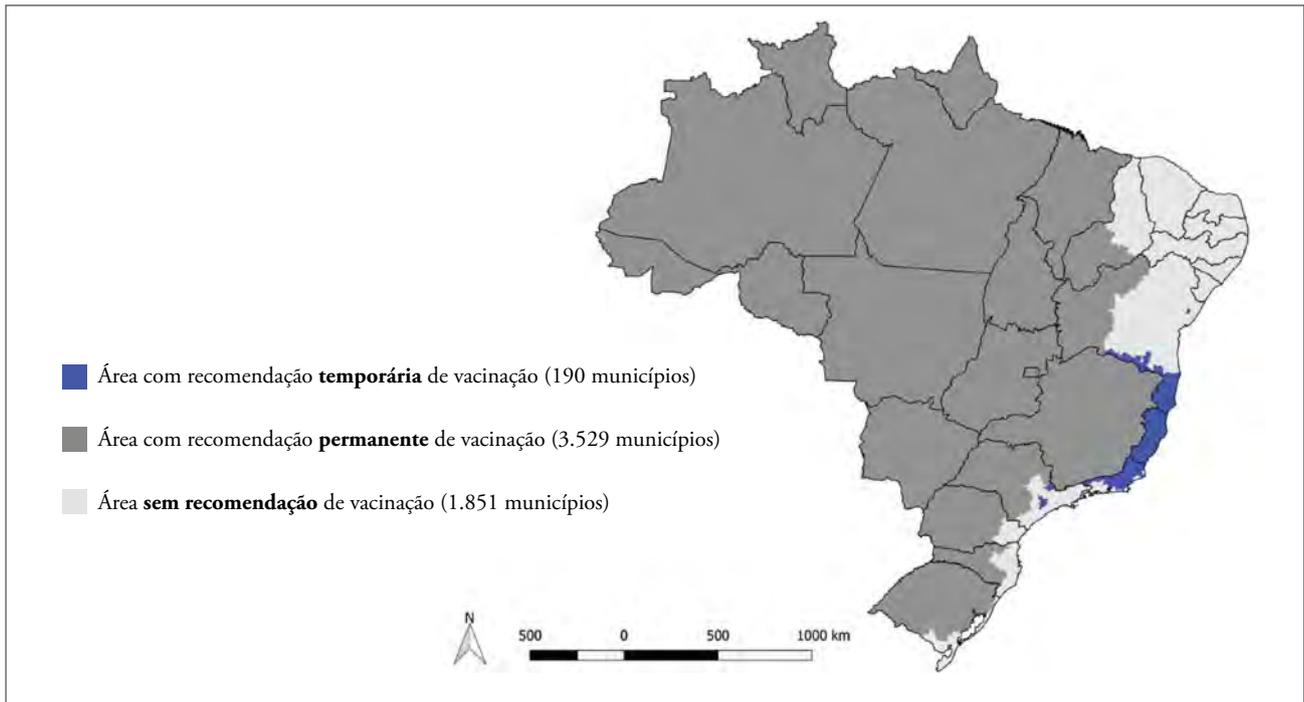
A única forma realmente eficaz de prevenção da febre amarela são as vacinas, que, no Brasil, são produzidas por Bio-Manguinhos/Fiocruz (utilizada na rede pública) e pelo laboratório Sanofi Pasteur (disponível na rede privada). Ambas são compostas de vírus vivo atenuado, cultivado em ovo de galinha, sendo que a vacina de Bio-Manguinhos contém em sua formulação traços de gelatina bovina e eritromicina.

Outras medidas, como combate aos vetores, também são importantes, mas de difícil execução, portanto, pouco práticas. Recomenda-se a proteção individual com o uso de repelentes, telas antimosquitos, entre outros cuidados fundamentais também para a prevenção de outras arboviroses no Brasil, como dengue, chikungunya e zika.⁽¹⁰⁾

A estimativa é de que a vacina atinja de 95 a 99% de eficácia. Ainda não há estudos que confirmem este dado, mas existe um claro controle da doença, em diversos surtos, após a vacinação de populações potencialmente expostas. Também não se registra ocorrência da doença enquanto são mantidas altas coberturas vacinais em outras situações.⁽¹¹⁾

A vacina febre amarela está recomendada, de rotina, na maior parte do território brasileiro – são as chamadas áreas com recomendação da vacinação (ACRV), antes descritas como regiões endêmicas e áreas de transição, como era parte do estado de Minas Gerais. Com a ocorrência de casos em humanos e epizootias em estados vizinhos, houve extensão das ACRV, pelo menos de forma temporária, conforme ilustra o mapa do Ministério da Saúde.⁽¹²⁾

Todas as pessoas entre 9 meses e 59 anos que residem ou que pretendem se dirigir a estas áreas⁽¹²⁾ devem se vacinar, desde que não apresentem contraindicação

Figura 1. Informações técnicas sobre a febre amarela

Fonte: Ministério da Saúde (12/04/17)

(ver a seguir). Indivíduos que fizerem viagens para países onde a vacina é exigida, segundo o Regulamento Sanitário Internacional, também devem se vacinar. Se houver contraindicação, é necessário solicitar o certificado de insenção da vacinação contra a febre amarela, com a justificativa. Lembrando que a aplicação deve preceder a viagem em dez dias, visando à formação de anticorpos protetores.⁽⁸⁾

Atualização do esquema vacinal (Ministério da Saúde)

Historicamente, a vacina febre amarela era administrada a cada dez anos. Em 2013, a Organização Mundial da Saúde (OMS) passou a recomendar dose única, com base em estudos que demonstraram a presença de anticorpos neutralizantes por até 35 anos, mas que, provavelmente, se manteriam por toda a vida.⁽¹¹⁾

Em 2014, o Programa Nacional de Imunizações (PNI) passou a recomendar duas doses da vacina fe-

bre amarela, pois havia evidências de queda na proteção após alguns anos da vacinação, falência primária, ainda que pequena, além de menor imunogenicidade em lactentes.⁽¹³⁾

No dia 10 de abril de 2017, houve nova atualização do calendário de vacinação contra febre amarela pelo PNI: face à rápida expansão territorial de epizootias e de casos em humanos e, portanto, à consequente necessidade de ampliação das ACRV, todo indivíduo que tenha recebido uma dose acima dos 9 meses de idade passou a ser considerado adequadamente vacinado para a doença, não havendo indicação de doses adicionais, considerando-se eficácia acima de 95 a 99% após 30 dias da aplicação da vacina.⁽¹⁴⁾

É de suma importância a manutenção do cartão de vacinas em bom estado, pois apenas desta forma é possível conhecer a situação vacinal do indivíduo. Pessoas que referem vacinação prévia, mas não são capazes de comprovar, devem ser vacinadas, com o devido registro da aplicação.

Quadro 1. As seguintes situações contraindicam a vacina febre amarela

Contraindicações
Crianças com menos de 6 meses de idade.
<p>Pessoas com imunodepressão grave por doença:</p> <ul style="list-style-type: none"> • indivíduos infectados pelo HIV, sintomáticos e com imunossupressão comprovada por exame de laboratório (CD4 < 200 céls/mm³); • pacientes com neoplasia ativa; • pacientes submetidos a transplante de medula óssea (pelo menos até 24 meses após o transplante).
<p>Pessoas com imunodepressão grave por uso de medicação:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacientes submetidos a transplante de órgãos sólidos e, portanto, em uso de imunossupressores; • pacientes em quimioterapia ou radioterapia; • portadores de doenças autoimunes que estejam em uso de imunossupressores, por exemplo: <ul style="list-style-type: none"> • azatioprina, ciclofosfamida, 6-mercaptopurina, metotrexato, leflunomida, ciclosporina, sirolimus, tacrolimus e os medicamentos biológicos (rituximab, infliximab, etanercepte, etc.); • corticoides em altas doses. As dosagens imunossupressoras são 2 mg/kg/dia, ou mais, de prednisona em crianças até 10 kg; e maiores que 20 mg/dia de prednisona em adultos, sendo o uso por, no mínimo, duas semanas em ambas as situações. Informações detalhadas sobre o tempo necessário entre a suspensão dessas drogas e a aplicação de vacinas de vírus vivos, inclusive febre amarela, estão disponíveis no <i>Guia de Imunização SBlm/SBR – Reumatologia</i>.⁽¹⁵⁾
Pacientes que tenham apresentado doença neurológica desmielinizante no período de seis semanas após a aplicação de dose anterior da vacina.
Pessoas com história de reação anafilática relacionada a substâncias presentes na vacina (ovo de galinha e seus derivados, gelatina bovina ou outras).
Pacientes com história pregressa de doenças do timo (miastenia <i>gravis</i> , timoma, casos de ausência de timo ou remoção cirúrgica).
Em princípio, há contraindicação para gestantes, mas a administração deve ser analisada de acordo com o grau de risco, por exemplo, na vigência de surtos. ^(7,10,11,13,14)
<p>A essas contraindicações clássicas da vacina febre amarela, a Nota Informativa n. 94 do PNI, ainda inclui outras situações, com maior nível de detalhamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • portadores de lúpus, artrite reumatoide e doença de Addison, mesmo se não estiverem em uso de medicamentos imunossupressores; • portadores de doença falciforme em uso de hidroxiureia, com contagem de neutrófilos abaixo de 1.500 céls/mm³ (sem restrições para os que não tomam a medicação); • portadores de síndromes mieloproliferativas crônicas com contagem de neutrófilos abaixo de 1.500 céls/mm³; • portadores de síndromes linfoproliferativas até três meses do término da quimioterapia (até seis meses para pacientes que fizeram uso de medicamentos anticélulas B); • portadores de aplasia de medula / anemia aplásica.⁽¹⁴⁾

PRECAUÇÕES

As situações que se seguem não são contraindicações, mas precauções:

Mulheres amamentando crianças abaixo de 6 meses de idade

Se a vacinação não puder ser adiada até o bebê completar esta idade – como por exemplo em situações de surto –, a mãe deve realizar, antes da vacinação, a ordenha do leite e mantê-lo congelado, em fre-

zer ou congelador, para uso durante dez dias, período em que há risco de transmitir o vírus vacinal pelo leite e contaminar o bebê.⁽¹⁴⁾ Já existe comprovação na literatura de transmissão por esta via, com desenvolvimento de formas graves da doença nos lactentes menores de 6 meses.⁽¹⁶⁾ Importante destacar que a interrupção do aleitamento deve ser feita sob orientação pediátrica para não prejudicar a criança.

Crianças de 6 a 9 meses de idade incompletos

Não existe mais recomendação para aplicação da

vacina nesta faixa etária, pois não houve identificação, em 2017, de sequer um caso suspeito de febre amarela, mesmo nas áreas com circulação do vírus em macacos ou em humanos. A vacinação, se realizada, não será considerada válida para fins de rotina em razão de sua menor eficácia e pela interferência de anticorpos maternos. Desta forma, é necessário seguir o esquema com aplicação aos 9 meses, conforme o calendário do PNI, respeitando sempre o intervalo mínimo de 30 dias.

Gestantes

A aplicação da vacina deve ser precedida de criteriosa avaliação médica do risco-benefício. Caso a gestante pretenda viajar para uma área de surto, recomenda-se tentar adiar a viagem ao máximo, antes de vacinar. No entanto, quando a gestante vive em região de circulação do vírus ou não pode evitar a viagem e, portanto, existe risco de se infectar, ela deve ser vacinada.

Indivíduos a partir de 60 anos

Quem está fora das ACRV não deve ser vacinado. Isto porque a primovacinação nesta faixa etária traz um risco de eventos adversos graves em maior proporção do que em menores de 60 anos. Por outro lado, o indivíduo deve ser vacinado quando for se deslocar para uma destas áreas ou para países que exigem a vacina. Este cuidado também vale para os residentes das ACRV.

Para a vacinação nesta faixa etária, há necessidade de consulta médica, quando será feita pesquisa mais minuciosa das contraindicações. A consulta é necessária porque há maiores chances de múltiplas comorbidades e polifarmácia a partir dos 60 anos de idade. Caso não seja identificado nenhum fator de risco, a vacina deve ser prescrita.⁽¹⁴⁾

EVENTOS ADVERSOS

Em geral, a vacina febre amarela é considerada segura. Os eventos adversos mais comuns são locais, como dor na região da aplicação – que é menos comum em crianças pequenas e pode afetar até 4% dos adultos vacinados. Manifestações sistêmicas, como febre, dor de cabeça e muscular são os eventos mais frequentes e acontecem em cerca de 4% dos vacinados pela primeira vez e em 2% dos que recebem a segunda dose.

Apesar de muito raros, podem acontecer eventos graves, como: reações alérgicas; doença neurológica (encefalite, meningite, doenças autoimunes com envolvimento do sistema nervoso central e periférico); e doença visceral (infecção pelo vírus vacinal causando danos semelhantes aos da doença).

Os eventos neurológicos e/ou doença viscerotrópica associada à vacina aconteceram, em sua extensa maioria, na primeira dose. Aqui também os riscos na revacinação são muito remotos.

Quadro 2. Eventos graves da vacinação contra a febre amarela no Brasil⁽¹⁵⁾

Período	Ocorrências
Entre 2007 e 2012	<ul style="list-style-type: none"> • 0,42 caso de eventos graves/100.000 vacinados. • Reações alérgicas, como erupções na pele, urticária e asma: um caso/130.000 a 250.000 vacinados. • 116 casos de doença neurológica (0,2 caso/100.000 vacinados), principalmente quando se tratava de primeira dose e em idosos. • 21 casos de doença nos órgãos, chamada "viscerotrópica" (0,04 caso/100.000 vacinados).
Entre 1999 e 2009	Anafilaxia: 0,023 caso/100.000 doses aplicadas.

Quadro 3. Eventos adversos por idade

	60 anos ou +	Menores de 60 anos
Evento adverso neurológico	1,8	0,8
Visceralização	1,4	0,4

Dados reunidos pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC), anteriores a 2010, sobre ocorrência de eventos adversos (casos/100.000 doses aplicadas).⁽¹⁷⁾

Um levantamento mais recente (até 2015), com dados também reunidos pelo CDC, apresentou a ocorrência de 218 eventos adversos neurológicos em 461.807.744 doses aplicadas (um evento a cada 2.118.384 doses aplicadas); e 72 eventos de visceralização em 437.190.053 doses aplicadas (um evento a cada 6.072.084 doses aplicadas).⁽¹⁸⁾

**REFERÊNCIAS**

1. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador. Informe Epidemiológico da Febre Amarela (20/01). Atualização sobre a investigação de casos suspeitos de febre amarela silvestre, Minas Gerais, 2017. Belo Horizonte, 2017.
2. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Subsecretaria de Vigilância e Proteção à Saúde. Superintendência de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador. Informe Epidemiológico da Febre Amarela (24/02). Atualização sobre a investigação de casos suspeitos de febre amarela silvestre, Minas Gerais, 2017. Belo Horizonte, 2017.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. Febre Amarela. Situação Epidemiológica / Dados. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/situacao-epidemiologica-dados-febre-amarela>. Acesso em 21/01/2017.
4. International Society for Infectious Diseases. ProMED mail. Brookline: International Society for Infectious Diseases; c2010. Disponível em: <http://www.promedmail.org/pt>. Acesso em 23/02/2017.
5. Rio de Janeiro. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Subsecretaria de Vigilância em Saúde. Informe Epidemiológico - Febre Amarela (11/04). Rio de Janeiro, 2017.
6. Espírito Santo. Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. Vitória: Secretaria de Estado da Saúde do Espírito Santo. Saúde: exame confirma febre amarela em macaco [aproximadamente 7 telas]. Disponível em: <http://saude.es.gov.br/Not%C3%ADcia/saude-exame-confirma-febre-amarela-em-macaco>. Acesso em 23/02/2017.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia de Vigilância em Saúde, 8 ed, Brasília, Capítulo 6: Febre Amarela, 2014: 419-36.
8. World Health Organization. International Health Regulations (2005), 3 ed. Geneva: World Health Organization; 2005.
9. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. Manejo clínico febre amarela. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; 2017.
10. Belo Horizonte. Secretaria Municipal de Saúde. Protocolo de Atenção ao Viajante. Belo Horizonte: Secretaria Municipal de Saúde; 2011.
11. World Health Organization. Vaccines and Vaccination against yellow fever. Who position paper. WER. 2013; 88(27): 269-84.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde. Febre Amarela. Informações técnicas. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/informacoes-tecnicas-febre-amarela>. Acesso em 23/02/2017.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Coordenação-Geral de Doenças Transmissíveis. Nota Informativa n. 143/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Recomendações da vacinação contra febre amarela, após declaração da Organização Mundial da Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Nota Informativa nº 94, de 2017/CGPNI/DEVIT/SVS/MS. Orientações e indicação de dose única da vacina febre amarela. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Vigilância Epidemiológica de Eventos Adversos Pós-Vacinação, 3 ed. Brasília, Capítulo 9 Vacina febre amarela (atenuada) – VFA, 2014: 73-81.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Transmission of Yellow Fever Vaccine Virus Through Breast-Feeding - Brazil, 2009. MMWR. 2010 Feb 12. 59(5): 130-2. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm5905.pdf>. Acesso em 23/02/2017.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Yellow fever Vaccine – Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2010 Jul 30. 59(RR-7): 32. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5907.pdf>. Acesso em 23/02/2017.
18. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) for Use of Yellow Fever Vaccine Booster Doses. Atlanta: CDC. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/yf-vac-boost.html>. Acesso em 16/04/2017.

Vacina caxumba: Duas ou três doses?



Reinaldo de Menezes Martins

Consultor científico, Bio-Manguinhos/Fiocruz
Membro do CTAI-MS.

A caxumba habitualmente não é uma doença grave. Contudo, ela é causa frequente de meningite asséptica, em geral benigna, além de outras complicações, como ooforite e orquite – que, de hábito, não causam esterilidade.

A incidência da doença antes de o esquema de uma dose da vacina ser recomendado como rotina nos Estados Unidos, em 1977, era de 50 a 251/100.000. Este índice caiu para 2/100.000, em 1988. No ano seguinte, foi implantada a MMR com duas doses, os valores diminuíram ainda mais. Os casos chegaram a 0,1/100.000 em 1999.

Em um surto em escolares adolescentes em 1988-89 nos Estados Unidos, o risco de caxumba foi cinco vezes maior nos estudantes que tinham tomado uma dose, comparado com os que tinham tomado duas doses.⁽¹⁾ Surtos semelhantes foram descritos em muitos outros países, inclusive no Brasil.

Nos últimos dez anos, entretanto, surgiram epidemias importantes por caxumba que atingiram sobretudo adolescentes e adultos jovens, a maioria com duas doses de vacina. Este esquema vacinal tem uma efetividade estimada de 88%, variando de 66 a 95%, contra 78% no de dose única, com variação de 49 a 92%.⁽²⁾

As epidemias nos anos recentes e a ocorrência da doença em vacinados, caracterizando falhas vacinais, têm causado preocupações e podem abalar a confiança no Programa Nacional de Imunizações (PNI).

FALHAS VACINAIS PRIMÁRIAS OU SECUNDÁRIAS

Alguns fatores podem contribuir para as falhas primárias, como: 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, e peculiaridades imunológicas individuais de natureza genética.

Já as falhas secundárias são devidas, pelo menos em parte, à queda da imunidade ao longo do tempo (*waning immunity*). Podem ser identificadas, ainda, as pseudofalhas, ocasionadas por parotidites que não são causadas pelo vírus da caxumba (por exemplo, vírus parainfluenza) ou intumescimento da parótida por cálculo, entre outras causas.

DOENÇA DE DIFÍCIL CONTROLE

O período de incubação da caxumba é longo (de 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. Registrando-se também que cerca de um terço dos casos não é diagnosticado porque não há aumento da parótida. Além disso, a vacinação e a aplicação de imunoglobulina após o contágio são ineficazes. Todas essas características tornam a caxumba uma doença de controle difícil.

O controle da doença não é prioritário no Brasil. Não há sequer notificação compulsória. Entretanto, a vacina é eficaz, causa poucos eventos adversos locais e sistêmicos comuns (baixa reatogenicidade) e raros eventos adversos graves (elevada segurança). Além disso, pode ser aplicada na mesma injeção que as vacinas de sarampo e rubéola (MMR ou tríplice viral) ou as de sarampo, rubéola e varicela (MMRV ou tetraviral), o que facilitou sua incorporação pelos programas nacionais de imunização.

As coberturas vacinais com a tríplice viral no Brasil são ótimas para a primeira dose, mas deixam a desejar para a segunda, embora tenha havido uma melhora em anos recentes. Como a homogeneidade de cobertura também não está a contento, isso pode propiciar o acúmulo de suscetíveis e a ocorrência de surtos.

A GENÉTICA DO VÍRUS

O vírus da caxumba pertence à família *Paramyxoviridae*, gênero *Rubulavírus*. A genotipagem é baseada na proteína SH. Já foram identificadas 12 linhagens de vírus, que têm interesse epidemiológico mas não guardam relação com a imunogenicidade.

A proteína hemaglutinina-neuraminidase (HN) é a principal responsável por respostas imunológicas de neutralização. Entretanto, a sequência de aminoácidos desta proteína não é ótima para a interação de linfócitos B com células T-CD4, o que pode afetar a memória imune. Por essa razão, o vírus da caxumba, inclusive o selvagem, evoca anticorpos de baixa afinidade e com poucas células de memória, diferentemente do que ocorre com o sarampo e a rubéola. As reinfecções são possíveis, mesmo na presença de anticorpos IgG e neutralizantes.⁽³⁾ Ademais, variações na HN e sítios adjacentes, bem como na proteína de fusão F, podem dar margem a escapes vacinais.^(4,5)

Quadro 1. Associação dos fatores genéticos dos indivíduos⁽⁶⁾

Haplotipo A*26-Cw*12-B*38	Associado a maior resposta imunológica
HLA-DQB1*0303	Associado a títulos de anticorpos mais baixos
B62	Associado a maior linfoproliferação
Alelos de DRB1, DQA1 e DQB1	Associados a variações nas respostas imunes proliferativas
Alelo SNP rs2201584 (dentro do gene IL12RB2) e Alelo A de rs373889 dentro do gene IL12RB1	Associados fortemente aos níveis de anticorpos e linfoproliferação após duas doses de vacina

EFICÁCIA DA VACINA

A avaliação da eficácia vacinal é dificultada porque não existe correlato sorológico de proteção para a caxumba, embora se aceite que os níveis de anticorpos Elisa e neutralizantes se associam à proteção. Entretanto, a neutralização não é bem padronizada e, em nossa experiência, 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 mostramos em trabalho anterior, os estudos clínicos de soroconversão para caxumba com a cepa RIT 4385, vacina MMR, indicam uma variação de 77 a 97%. São os resultados mais baixos nos anos recentes. Com a MMRV, os números ficaram entre 84 e 97%. O acompanhamento foi realizado com a mesma cepa vacinal, o mesmo kit diagnóstico, e o mesmo ponto de corte.⁽⁷⁾ As razões para a resposta imune variar entre os diferentes estudos não são claras. Entretanto, os resultados de imunogenicidade mais baixa são mais compatíveis com os de efetividade.

Numerosos estudos indicam que o tempo decorrido desde a última vacinação se associa a declínio de anticorpos. Quando analisamos as falhas vacinais, seguindo o mesmo parâmetro, os resultados são contraditórios.

Quando Fiebelkorn et al. aplicaram uma terceira dose em 656 adultos jovens, os títulos de anticorpos subiram temporariamente. Eles apresentaram uma tendência de retorno aos níveis anteriores no prazo de um ano. As pessoas com os títulos mais baixos permaneceram na mesma situação um mês e um ano após a vacinação. Esse estudo sugere que a resposta vacinal obedece a um padrão individual predeterminado e que esta dose adicional não resolverá as falhas vacinais.⁽⁸⁾

A utilização de uma terceira dose para controle de surtos também é, provavelmente, pouco eficaz. Contudo, a experiência é limitada. Não há experiência com uma terceira dose na rotina. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) afirma que os dados disponíveis são insuficientes para recomendá-la ou não.⁽²⁾

Se for decidido utilizá-la, a recomendação é que se efetue o registro adequado das vacinações e dos casos de caxumba. Com isso, haverá mais experiência sobre a efetividade dessa medida.

A adoção de uma terceira dose também cria problemas de produção, pois a vacina tem baixo rendimento industrial, sendo difícil de se produzir em larga escala. Além disso, a quantidade de vírus da caxumba na tetraviral MMRV (25.000 CCID50) é cinco vezes maior do que na tríplice viral MMR (5.000 CCID50).

Outro fator negativo é o também baixo rendimento industrial da vacina de varicela. Assim, essas questões afetam a disponibilidade de MMR e MMRV.

CONCLUSÃO

Ainda há muitas incógnitas sobre a resposta imune à vacina de caxumba e sua efetividade. É bem possível que as falhas sejam decorrentes de uma combinação de fatores. A medida prioritária e mais factível no 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 de tetraviral). Com isso, ainda se conseguirá manter a eliminação do sarampo e da rubéola.

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

Há necessidade de uma nova vacina de caxumba. Provavelmente, com a utilização de técnicas de enge-

nharia genética, com ou sem adjuvantes, para obter um produto mais imunogênico e sem aumento de eventos adversos.

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



REFERÊNCIAS

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps. MMWR. 2013; 62:1-34.
- American Academy of Pediatrics. Report of the Committee on Infectious Diseases (Red Book). Illinois, American Academy of Pediatrics, 2015.
- 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.
- Šantak M, Örvell C, Gulija TK. Identification of conformational neutralization sites on the fusion protein of mumps virus. J Gen Virol. 2015; 96:982-90.
- Poland GA, Ovsyannikova IG, Jacobson RM. Application of pharmacogenomics to vaccines. Pharmacogenomics. 2009; 10:837-52.
- Martins RM. Surtos de caxumba: oportunidade de reavaliar o programa de vacinação. Revista Imunizações SBIm. 2015; 8:18-20.
- 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.

DE 9 A 12 DE AGOSTO

Hotel Maksoud Plaza – São Paulo

Rua São Carlos do Pinhal, 424 – Bela Vista
CEP: 01333-000 – São Paulo – SP

XIX JORNADA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES SBIM 2017
São Paulo – 9 a 12 de agosto

Imunização e Sustentabilidade, Caminho para a Prevenção

VENHA SE ATUALIZAR COM AS PRINCIPAIS REFERÊNCIAS EM IMUNIZAÇÃO REUNIDAS NO MAIOR EVENTO BRASILEIRO SOBRE O TEMA

www.jornadasbim.com.br



Epidemic of Mumps among Vaccinated Persons, the Netherlands, 2009-2012

Sane J, Gouma S, Koopmans M, de Melker H, Swaan C, van Binnendijk R, et al. *Emerg Infect Dis.* 2014 Apr;20(4):643-8. doi: 10.3201/eid2004.131681



Lily Yin Weckx

Professora associada. Disciplina de Infectologia Pediátrica. Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

A Holanda iniciou a vacinação contra caxumba em 1987. A vacina escolhida foi a MMR, seguindo um esquema de duas doses, aos 14 meses e aos 9 anos de idade e com cobertura sempre elevada (maior do que 93% para uma dose ou mais). Depois da implementação, a incidência da doença caiu consideravelmente. Entretanto, nos anos 2000, começaram a ocorrer vários surtos e, desde 2009, vem ocorrendo uma epidemia em todo o país, acometendo principalmente estudantes. A partir de 2008, a caxumba passou a ser de notificação compulsória no país.

MÉTODOS

Revisão dos dados sobre casos notificados de caxumba no sistema de vigilância da Holanda, no período epidêmico – entre setembro 2009 e agosto 2012.

RESULTADOS

Neste período, 1.557 casos de caxumba foram notificados, sendo 80,5% confirmados laboratorialmente. A incidência foi maior em homens (59%) e na faixa etária entre 18-25 anos (67,9%). Na epidemia,

998 (67,7%) tinham recebido duas doses de MMR; 157 (10,6%), uma dose; e 242 (16,4%) eram não vacinados.

A análise genética mostrou que as cepas de caxumba pertenciam ao subtipo G5. Houve complicações em 126 casos (8,4%), sendo mais frequente entre 18-25 anos. A principal complicação foi a orquite (109 casos), significativamente mais presente nos não vacinados do que naqueles que receberam uma dose. Quem recebeu duas doses teve risco de orquite ainda mais reduzido ($p < 0,01$).

Outras complicações relatadas foram meningite, pancreatite, tireoidite, encefalite e perdas unilaterais de audição. O risco de hospitalização foi bem menor naqueles que receberam duas doses de MMR, se comparado com os não vacinados ($p < 0,01$). A epidemia ocorreu com picos sazonais, na primavera e final de outono.

DISCUSSÃO

Esta epidemia de caxumba na Holanda durante os anos de 2009 a 2012 acometeu sobretudo estudantes vacinados. A transmissão e a ocorrência de surtos é favorecida pelo intenso aglomerado social entre este grupo de jovens.

A maioria dos casos ocorreu em pessoas que receberam duas doses de MMR, o que sugere uma efetividade inadequada da vacina. No entanto, apesar do baixo índice, ficou evidente que a imunização limita a gravidade da doença e confere proteção contra as complicações associadas à caxumba.

COMENTÁRIO

Neste artigo, Sane et al. descrevem o ressurgimento da caxumba numa população altamente vacinada. A riqueza dos dados obtidos na pesquisa muito se deve ao fato de a doença ser de notificação compulsória na Holanda, o que não ocorre no Bra-

sil. Aqui, apenas os surtos são notificados e muitos dados são perdidos. Nos últimos anos, vários surtos semelhantes têm sido relatados em países com alta cobertura com duas doses da vacina tríplice viral.

A efetividade do componente da caxumba é inferior quando comparada à do sarampo e da rubéola na vacina SCR, sendo a eficácia vacinal de 78% com uma dose e de 88% com duas doses. A duração da proteção é de 10 a 15 anos.⁽¹⁾

Então, se a efetividade da vacina é apenas razoável com duas doses e a imunidade declina com o tempo, uma terceira dose da SCR poderá ser mais eficiente no controle de surtos de caxumba?

Dois estudos foram conduzidos em colaboração com o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) sobre o efeito da terceira dose de SCR durante surtos de caxumba em populações altamente vacinadas. Em um, houve redução de 76% na taxa de ataque após a administração da terceira dose. Entretanto, a intervenção foi conduzida depois que o evento já estava em declínio.⁽¹⁾ No outro, a taxa de ataque da doença foi 2,6 vezes menor em comparação com os que receberam duas doses, mas a diferença não foi estatisticamente significativa.⁽³⁾

Assim, o CDC conclui que os dados são insuficientes para recomendar ou contraindicar o uso da terceira dose de SCR para controle de surtos de caxumba.⁽²⁾

Em 2013, vários surtos foram notificados na França. A maioria dos casos em vacinados com duas doses de SCR. Um estudo de caso/controle mostrou perda da imunidade com o decorrer do tempo após a vacinação e que o risco para caxumba aumentava em 10% a cada ano após a aplicação da segunda dose. Estes dados contribuíram para que o governo francês recomendasse a terceira dose de SCR em surtos para indivíduos que receberam a segunda dose há mais de dez anos.⁽⁴⁾

Haveria benefício em administrar uma terceira dose de SCR como rotina? Um interessante estudo conduzido por Fiebelkorn et al.⁽⁵⁾ avaliou a resposta de anticorpos para caxumba após esta dose adicional em adultos sadios, fora de surtos. Os resultados mostraram que os anticorpos neutralizantes aumentam inicialmente após a terceira dose, mas um ano depois caem para perto do nível basal. O incremento temporário com um mês pode ajudar no controle de surtos, mas não suporta o uso rotineiro. Estes dados são intrigantes. Por que a resposta imune à terceira dose de caxumba é tão precária?

Várias causas devem contribuir para a ocorrência de epidemias de caxumba em populações vacinadas com duas doses. Parece que a instituição de uma terceira não será a solução. **SBIM**

REFERÊNCIAS

1. McLean HQ, Fiebelkorn AP, Temte JL, Wallace GS. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013: summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2013;62(No. RR-04).
2. Ogbuanu IU, Kutty PK, Hudson JM, Blog D, Abedi GR, Goodell S, et al. Impact of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine on a mumps outbreak. *Pediatrics* 2012; 130:e1567-74.
3. Nelson GE, Aguon A, Valencia E, Oliva R, Guerrero ML, Reyes R, et al. Epidemiology of a mumps outbreak in a highly vaccinated island population and use of a third dose of measles-mumps-rubella vaccine for outbreak control - Guam 2009-2010. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:374-80.
4. Vygen S, Fischer A, Meurice L, Mouchetrou-Njoya I, Gregoris M, Ndiaye B, et al. Waning immunity against mumps in vaccinated young adults, France 2013. *Euro Surveill.* 2016;21(10):pii=30156. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.10.30156;
5. Fiebelkorn AP, Coleman LA, Belongia 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.



ACREDITAR É LEGAL!

O Certificado de Acreditação é o reconhecimento da excelência dos profissionais, das instalações da clínica, de sua organização administrativa e funcional e da obediência à legislação pertinente em vigência no Brasil.

Informe-se sobre o **Programa de Acreditação de Serviços Privados de Imunização Humana (SPIH)**, da SBIm, e venha fazer parte de um grupo seletivo de clínicas de vacinação.

Acesse e conheça o edital:
www.sbim.org.br/acreditacao-de-clinicas

Rotavírus e alergia alimentar: Uma breve revisão sobre a doença e a importância da vacinação*

Os questionamentos sobre a utilização da vacina rotavírus são frequentes, tanto da parte de médicos quanto de pacientes. As principais dúvidas são sobre a eficácia e segurança da vacina. Porém, os casos de crianças com quadros de alergia alimentar também despertam a atenção, em especial quando há diagnóstico ou suspeita de alergia à proteína do leite de vaca (APLV).

Com o objetivo de esclarecer e orientar o profissional da Saúde, especialmente o pediatra, para uma adequada prescrição, os departamentos científicos de imunizações e alergia das sociedades brasileiras de Imunizações (SBIIm), de Alergia e Imunologia (Asbai) e de Pediatria (SBP), além do Instituto Evandro Chagas, produziram uma breve revisão sobre a doença por rotavírus, as vacinas hoje licenciadas e a importância de sua utilização, além de comentários sobre alergia alimentar.

O ROTAVÍRUS

O rotavírus é um grave problema de Saúde Pública. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a infecção por esse agente é

Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm)

Guido Levi, Isabella Ballalai, Juarez Cunha, Mayra Moura, Mônica Levi, Renato Kfourir.

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP)

Adriana Ávila, Ana Karolina Barreto, Eduardo Jorge Fonseca, Emanuel Sarinho, Renata Cocco, Renato Kfourir, Helena Keico Sato, Heloisa Ihle Giamberardino, José Geraldo Ribeiro, Tânia Petraglia, Solange Dourado.

Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (Asbai)

Dirceu Solé e Fátima Rodrigues Fernandes.

Instituto Evandro Chagas (IEC)

Alexandre Linhares e Maria Cleonice Aguiar Justino.

*Elaborado a partir da Nota Técnica SBIIm sobre o tema, disponível em <http://sbim.org.br/images/files/nota-sbim-asbai-sbp-rotavirus08022017-v2.pdf>.

a mais comum causa de diarreia em crianças menores de 5 anos em todo o mundo. A doença é responsável por, aproximadamente, 600 mil mortes por ano e responde por 40% das hospitalizações devido a gastroenterites.

Apenas no continente americano, estima-se que, por ano, ocorram 75 mil internações e 15 mil óbitos relacionados à doença. Por atingir tantos países ricos como pobres e em desenvolvimento, a enfermidade é tratada como uma questão mundial com grande impacto na mortalidade e morbidade infantil. Desde 2009, a OMS estabeleceu uma rede mundial de vigilância de doenças bacterianas invasivas e de rotavírus.

Os casos em que há prolongamento para diarreia persistente não são raros, podendo levar à necessidade do uso de fórmulas especiais, o que encarece ainda mais o tratamento, mais ainda no âmbito da Saúde Pública.

A VACINA ROTAVÍRUS

A vacinação é recomendada pela OMS e utilizada em 89 países de todos os continentes em seus calendários de vacinação. Existem duas vacinas disponíveis: uma monovalente e outra pentavalente.

A Rotarix®, vacina monovalente da GSK, é administrada em duas doses e adotada pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) do Brasil desde 2006. Já a RotaTeq®, pentavalente da Merck, adota o esquema de três doses e está disponível somente na rede privada.

Inúmeros estudos de efetividade têm registrado grande impacto na redução de hospitalizações e óbitos relacionados a este agente em diferentes cenários epidemiológicos. A maior pesquisa sobre o impacto da adoção da vacina no Brasil, publicada em 2011 na biblioteca pública PLoS, demonstrou:

- redução de 40 mil hospitalizações por diarreia aguda entre crianças menores de 5 anos, mesmo em regiões de melhor condição social (ano 2009);
- declínio de 22% na mortalidade por diarreia, com cerca de 200 mortes evitadas.

Outras pesquisas já demonstraram que, em locais com alta cobertura vacinal, há proteção estendida para faixas etárias maiores, incluindo idosos – o chamado “efeito rebanho” ou proteção indireta.

Em artigo que avalia as mortes e hospitalizações por diarreia em menores de 5 anos após a introdução da vacina no Brasil, Costa et al. (2016) observaram:

- diminuição de 20,9% nos óbitos por gastroenterite (GE);

- diminuição de 57,1% nos óbitos hospitalares por GE;
- diminuição de 26,6% em hospitalizações por GE;
- evidência de efeitos diretos e indiretos.

Já Fernandes et al. (2014) avaliaram o impacto da vacinação em hospitalizações por rotavírus em São Paulo. O artigo demonstrou:

- diminuição de 40% nas hospitalizações por diarreia em menores de 5 anos;
- diminuição de 50% nas hospitalizações por diarreia em lactentes;
- economia de US\$ 2 milhões/ano para o estado de São Paulo.

SEGURANÇA DAS VACINAS ROTAVÍRUS: MONOVALENTE E PENTAVALENTE

Na fase de pesquisa clínica, cerca de 1.400 crianças foram estudadas, em diversos estados americanos. Não houve diferença nos eventos adversos para os dois tipos de vacinas.

Os eventos adversos mais comuns são irritabilidade, febre, vômitos e diarreia, o que pode ser também atribuído às vacinas aplicadas simultaneamente no calendário de imunização da criança. A irritabilidade foi o mais registrado em todos os grupos. Os demais fatores foram relatados em cerca de 10-15% das crianças – todos os casos autolimitados.

Durante o estudo, 70 bebês foram hospitalizados, mas apenas em uma destas crianças a causa foi relacionada com a vacina: paciente de 2 meses, internado por 48 horas, cinco dias após a primeira dose. Ele apresentou quadro de gastroenterite, que foi resolvido sem deixar sequelas.

Além disso, sangue nas fezes foi relatado em 33 pacientes, sendo 14 supostamente atribuídos à vacina, todos também resolvidos sem sequelas. Um caso de invaginação intestinal foi relatado 91 dias após a última dose, sem relação com a vacinação.

Outros eventos adversos gastrointestinais relatados com as vacinas foram: flatulência, em 2,2% dos pacientes, e hematoquezia (sangue nas fezes), em 0,6%.

A hematoquezia em si é um evento adverso raro, autolimitado na maioria dos casos e de resolução benigna. Não é, portanto, fator para contraindicar doses subsequentes, contudo, o quadro deve ser acompanhado de perto pelo pediatra até sua resolução ou manejo individualizado. O médico deve sempre considerar os outros fatores associados: histórico pessoal e/ou familiar de alergias, exposição alimentar etc.

A eficácia e o perfil de segurança das vacinas rotavírus foram novamente demonstrados nos estudos de fase III, pré-licenciamento, que contaram com a participação de mais de 60 mil crianças.

INTUSSUSCEPÇÃO E A VACINA

Em 1999, a primeira vacina licenciada contra o rotavírus no mercado norte-americano foi a RotaShield®, da Pfizer. Ela teve seu uso suspenso após a detecção de aumento de casos de invaginação (intussuscepção) intestinal durante a vigilância pós-comercialização. Como consequência, foi aumentado o rigor nos testes clínicos prévios e posteriores à liberação de seu uso comercial.

Patel et al. (New England Journal of Medicine, 2011), em estudo de vigilância pós-vacinação no México e no Brasil, identificaram:

- aumento de um caso de invaginação intestinal a cada 51.000-68.000 bebês imunizados após a introdução da vacina monovalente;
- uma morte no México e duas no Brasil por invaginação ocorridas até sete dias após a aplicação da vacina, principalmente depois da segunda dose;
- vacina preveniu em torno de 80.000 hospitalizações e 1.300 mortes a cada ano nos dois países.

Os autores concluíram que a efetividade da vacina supera o eventual risco de invaginação intestinal ou morte entre os vacinados.

Fernandes et al. (Jornal de Pediatria, 2016), em outro estudo de vigilância, observaram que os 26 casos de intussuscepção, em 2007, e os 19, em 2008, não foram maiores do que a média anual registrada durante os anos-base de 2001-2005 (31 em uma faixa de 24-42). Os autores sugerem que, embora não tenha sido observado aumento da incidência no período, o acompanhamento desse agravo é fundamental e deve ser reforçado.

Também é importante ressaltar que o pediatra deve estar atento a essas considerações, sempre avaliando a relação risco/benefício. Ele deve notificar às secretarias estaduais ou à Anvisa qualquer suspeita de evento adverso relacionado às vacinas, pelo link: http://pni.datasus.gov.br/Download/Eapv/Ficha_EAPV_PNI070411.pdf.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES DAS VACINAS ROTAVÍRUS

A imunização é contraindicada nos seguintes casos:

- alergia grave em dose prévia;
- alergia a um dos componentes da vacina;
- lactentes com suspeita ou diagnóstico de imunodeficiências;
- história prévia de intussuscepção;
- malformações intestinais.

São consideradas precauções para o uso das vacinas:

- doença aguda moderada ou grave com ou sem febre;
- outras imunodeficiências;
- doenças gastrointestinais (GI) crônicas;
- malformações congênitas intestinais e urinárias como espinha bífida e extrofia de bexiga.

SOBRE ALERGIA ALIMENTAR

Este tipo de alergia está relacionado às reações adversas decorrentes de uma resposta imunológica anômala à ingestão de determinado alimento. Ela pode ser classificada em: mediada por IgE, não mediada por IgE e mistas – de acordo com o mecanismo imune envolvido. É por esta classificação que se determinam as manifestações clínicas pelas quais a alergia se manifesta.

Embora o trato gastrointestinal (TGI) receba grande quantidade de proteínas alimentares potencialmente alergênicas, a maioria das crianças não desenvolve alergia alimentar. Predisposição genética e uma série de fatores ambientais (epigenética) contribuem para que haja uma quebra da tolerância oral (TO) e, conseqüentemente, o aparecimento dos sintomas relacionados.

A TO é definida como um estado de ausência de reatividade local e sistêmica do sistema imunológico quando em contato com antígenos administrados por via oral. A microbiota intestinal exerce importante papel neste processo. A perda dessa tolerância é o primeiro passo para o desenvolvimento da alergia alimentar.

Fatores ambientais identificados como de risco para a quebra da TO e que apresentam destaque na investigação científica:

- gênero;
- etnia;

- presença de polimorfismos genéticos;
- mudanças na dieta (vitamina D, tipo de gordura, antioxidantes, obesidade);
- hipótese da higiene (redução de exposição a agentes infecciosos, parasitas, tipo de colonização intestinal);
- exposição a alérgenos alimentares antes dos 4 meses de vida; e
- sensibilização por via cutânea.

Leite de vaca, soja, trigo, ovo, amendoim, peixes e crustáceos são os principais alimentos envolvidos na alergia alimentar. Porém, no caso dos lactentes, predomina a alergia às proteínas do leite de vaca (APLV).

Um estudo observacional revelou que a prevalência de suspeita de ALPV entre crianças com sintomas gastroenterológicos é de 5,4%, com incidência de 2,2%. Porém, a real dimensão no Brasil ainda é desconhecida.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Na alergia alimentar, como a APLV, as manifestações dependem do mecanismo imunológico envolvido (ver Quadro 1).

- **Reações mediadas por IgE:** de início rápido, em até duas horas após exposição ao alérgeno e incluem: urticária, angioedema, vômitos, diarreia, broncoespasmo agudo e choque anafilático.

- **Não mediadas por IgE (possivelmente linfócitos T):** em geral se manifestam com sintomas tardios envolvendo preferencialmente o trato gastrointestinal – coloproctite, proctite ou proctocolite eosinofílica alérgica, enterocolite induzida por proteína e a hemossiderose pulmonar.

- **Alergias mistas:** decorrem da associação de mecanismo IgE-dependente e não IgE-dependente. São exemplos: esofagite eosinofílica, a gastroenteropatia eosinofílica, a dermatite atópica e, mais raramente, asma.

As formas não mediadas por IgE são desencadeadas por células T e, em boa parte dos casos, apresentam história natural efêmera, ou seja, a tolerância imunológica ocorre nos primeiros anos de vida.

Importante ressaltar que a permeabilidade intestinal permanece aumentada por período variável após o nascimento e favorece a absorção de antígenos que modulam a resposta imunológica. Neste período, a formação adequada do microbioma e o aleitamento materno constituem importantes moduladores para a formação de uma microflora adequada.

Quadro 1. Manifestações clínicas associadas à alergia às proteínas do leite de vaca

IgE mediada	Não IgE mediada	Mista (IgE e não IgE mediada)
Sintomas sistêmicos		
Anafilaxia		
Sintomas cutâneos		
Urticária	Dermatite de contato	Dermatite atópica
Angioedema	Dermatite herpetiforme	
Erupção morbiliforme		
Sintomas gastrointestinais		
Síndrome da alergia oral	Síndrome da Enterocolite Induzida por Proteína (FPIES)	Esofagite eosinofílica
Hipersensibilidade gastrointestinal imediata	Proctocolite Induzida por proteína	Gastroenterite eosinofílica
	Enteropatia induzida por proteína	
	Doença celíaca	
Sintomas respiratórios		
Rinoconjuntivite aguda	Hemossiderose pulmonar induzida por alimento	Asma
Laringoespasma	Síndrome de Heiner	
Broncoespasmo		

ASSOCIAÇÃO ENTRE VACINA ROTAVÍRUS E APLV

Historicamente, o rotavírus nunca esteve associado à APLV e não há estudos publicados que demonstrem aumento ou desencadeamento desta alergia em crianças vacinadas. Apesar disso, houve relatos eventuais de diarreia prolongada, com o vírus causando extensa destruição das vilosidades intestinais com redução da atividade da lactase. Os pacientes voltaram à normalidade após recuperação do epitélio intestinal. Também há registro de lactentes que apresentaram este quadro alérgico com doença diarreica moderada ou grave ou vômitos. Nestes casos, a imunização deve ser adiada até a recuperação geral.

Ambas as vacinas são compostas por vírus vivo atenuado, incapazes de causar doença, não havendo relação com o desenvolvimento de APLV. Em algumas raras ocasiões, a imunização pode causar hematoquezia pela hiperplasia nodular linfóide, resultando em colite crônica inespecífica.

Lembrando que, no 12th Annual International Rotavirus Symposium, realizado em setembro de 2016, com participação de órgãos como CDC, Instituto Sabin, Fundação Bill & Melinda Gates, entre outros, em momento algum se estabeleceu uma relação entre a vacina rotavírus e a APLV. Para mais informações sobre este assunto, recomendamos a leitura do último boletim do Program for Appropriate Technology in Health (PATH).

Mesmo não havendo este vínculo com o desenvolvimento da alergia, a ampliação do conhecimento e o uso de exames para detectar APLV, nos últimos dez anos, têm contribuído para um maior número de casos suspeitos e diagnosticados. Além disso, a idade em que a criança é imunizada coincide com a faixa etária de maior identificação desta hipersensibilidade imunológica. Pode haver aí uma forte coincidência temporal de fatores envolvidos, associados ao fato de que as alergias alimentares estão aumentando em número, mesmo antes da introdução da vacina rotavírus em 2006.

Importante reforçar que o imunobiológico não deve ser aplicado em pacientes que apresentaram reação alérgica ameaçadora à vida relacionada a algum componente vacinal e naqueles com reação alérgica grave ao látex.

POSICIONAMENTO DA OPAS/OMS E MINISTÉRIO DA SAÚDE

A Organização Pan-Americana da Saúde (Opas/OMS) emitiu nota sobre a vacina, endossando o posicionamento do Ministério da Saúde. Confira parte da íntegra do documento:

“Tem circulado nas redes sociais informações falsas sobre a vacina rotavírus humano (VORH) atenuada estar desencadeando alergia à proteína do leite de vaca nas crianças vacinadas. A Organização Pan-Americana da Saúde (Opas/OMS) endossa o posicionamento do Ministério da Saúde brasileiro ao esclarecer que essa vacina não contém a proteína do leite de vaca em sua composição. Tampouco há evidências científicas do desenvolvimento de alergia ao leite desse animal após a administração do produto, conforme constatado pelos laboratórios Bio-Manguinhos e GSK (responsáveis pela produção da vacina distribuída no Brasil).”

Corroborando esta informação, a OMS – em seu último *position paper* sobre a vacina rotavírus – mantém a recomendação da imunização universal.

RECOMENDAÇÕES FINAIS

As sociedades brasileiras de Imunizações (SBIIm), de Pediatria (SBP) e de Alergia e Imunologia (Asbai) reafirmam a eficácia e a segurança das vacinas rotavírus e recomendam o uso rotineiro para as crianças, face a grande importância e impacto que a doença tem na saúde infantil.

Quando aplicar

As recomendações do Ministério da Saúde se referem à vacina monovalente, incluída no PNI, enquanto as sociedades médicas tratam dos dois tipos licenciados.

Compare as informações sobre o calendário vacinal de acordo com o Ministério, a Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIIm) e a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP):

- A vacina monovalente deve ser aplicada em duas doses, aos 2 e aos 4 meses, enquanto que a polivalente deve seguir, idealmente, o esquema de imunização aos 2, 4 e 6 meses.
- A primeira dose pode ser administrada a partir de 1 mês e 15 dias (6 semanas para a SBP) até 3 meses e 15 dias e a última dose até 7 meses e 29 dias. O limite mínimo entre as vacinas deve ser de 30 dias (quatro semanas, para a SBP).
- Não se deve repetir a dose da imunização caso a criança regurgite, cuspa ou vomite após a vacinação.
- A SBIIm recomenda, ainda, que não se vacine crianças hospitalizadas e que a imunização pode ser contraindicada em caso de suspeita de imunodeficiência ou em recém-nascidos cujas mães fizeram uso de biológicos durante a gestação. O médico deve avaliar essa indicação e consultar os Calendários de Vacinação SBIIm para pacientes especiais.
- Já a SBP recomenda que o esquema deve ser completado com a vacina do mesmo laboratório produtor da(s) dose(s) iniciais. 

Para Consulta

Formulário de notificação de efeitos adversos à Anvisa:
<https://goo.gl/hRv9DE> (http://pni.datasus.gov.br/Download/Eapv/Ficha_EAPV_PNI070411.pdf)

Boletim do Program for Appropriate Technology in Health (PATH)
http://www.path.org/publications/files/CVIA_rotavirus_fs.pdf

Recomendação da OMS sobre a vacinação universal contra o rotavírus
<http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf>

Para Consulta

Esclarecimento da Opas/OMS sobre a relação da vacina com APLV

<https://goo.gl/LEAMNq> (http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=4925:opasoms-e-ministerio-da-saude-esclarecem-que-vacina-contra-rotavirus-nao-causa-alerxia&Itemid=821)

Calendário Nacional de Vacinação (Ministério da Saúde)

<https://goo.gl/MjxVgz> (<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/197-secretaria-svs/13600-calendario-nacional-de-vacinacao>)

Calendários de Vacinação SBIm pacientes especiais

<https://goo.gl/Os7wHh> (<http://sbim.org.br/images/files/calend-sbim-crianca-2016-17-160914c-spread.pdf>)

Calendário de Vacinação SBP

<https://goo.gl/yPqIWE> (<http://www.sbp.com.br/src/uploads/2016/08/Calendario-Vacinacao-2016-19out16.pdf>)

BIBLIOGRAFIA

- Advisory Committee on Immunization Practices: vaccines for children program vaccines to prevent rotavirus gastroenteritis. Disponível em: <https://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/downloads/resolutions/0608-rotavirus.pdf>. Acesso em 24/10/2016.
- Ang Li, Arboleya S, Lihua G, Chuihui Y, Nan Q, Suarez, et al. The establishment of the infant intestinal microbiome is not affected by rotavirus vaccination. *Sci Rep*. 2014; 4:7417 DOI:10.1038/srep07417.
- Brandtzaeg P. Food allergy: separating the science from the mythology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010 Jul; 7 (7): 380-400.
- Do Carmo GMI, Yen C, Cortes J, Siqueira AA, de Oliveira WK, Cortez-Escalante JJ, et al. Decline in Diarrhea Mortality and Admissions after Routine Childhood Rotavirus Immunization in Brazil: A Time-Series Analysis. *PLoS Med*. 2011 Abr; 8 (4).
- Centers for Disease Control and Prevention. Addition of History of Intussusception as a Contraindication for Rotavirus Vaccination. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Oct 21;60(41):1427. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6041a5.htm>. Acesso em 24/10/2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Addition of Severe Combined Immunodeficiency as a Contraindication for Administration of Rotavirus Vaccine. *MMWR*. 2010 June 11, 59(22):687-8. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5922a3.htm>. Acesso em 24/10/2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook - 13th Edition (2015)*.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sustained Decrease in Laboratory Detection of Rotavirus after Implementation of Routine Vaccination - United States, 2000–2014. *MMWR*. 2015 April 10, 64(13):337-42. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6413a1.htm>. Acesso em 24/10/2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) *MMWR*. 2009 February, 6, 58(RR02). Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5802a1.htm>. Acesso em 24/10/2016.
- Centers for Disease Control and Prevention. Rotavirus Vaccine Safety. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/rotavirus-vaccine.html>. Acesso em 24/10/2016.
- Costa I, Linhares AC, Cunha MH, Tuboi S, Argüello DF, Justino MC, et al. Sustained Decrease in Gastroenteritis-related Deaths and Hospitalizations in Children Less Than 5 Years of Age After the Introduction of Rotavirus Vaccination: A Time-Trend Analysis in Brazil (2001-2010), *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Jun; 35(6):e180-90. Disponível em: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/rota.html#contraindications>. Acesso em 24/10/2016.

- Fernandes EG, Sato HK, Leshem E, Flannery B, Konstantyner TC, Veras MA, et al. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations in São Paulo State, Brazil. *Vaccine* 2014 Jun 5;32(27):3402-8.
- Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(Sup21):1-125.
- Guia prático de diagnóstico e tratamento da alergia as proteínas do leite de vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2012; 35(6):203-33.
- Gupta RS, Springston EE, Warriar MR, Smith B, Kumar R, Pongracic J, Holl JL. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics*. 2011;128(1):e9-17.
- Jacob CMA, Pastorino, AC. Manejo da alergia ao leite de vaca. In: Solé D, Bernd LAG, Rosario NA (org.). *Tratado de Alergia e Imunologia clínica*, 1ªed, São Paulo: Atheneu, 2011; 1:357-65.
- Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(5):1187-97.
- Libster R, McNeal M, Walter EB, Shane AL, Winokur P, Cress G, et al. Safety and Immunogenicity of Sequential Rotavirus Vaccine Schedules. *Pediatrics*. 2016 Feb;137(2):1-10.
- Mallozi MC, Cocco RR. Alergia a alimentos. In: Solé D, Bernd LAG, Rosário Filho NA. *Tratado de Alergia e Imunologia Clínica*. 1ª ed. São Paulo, Atheneu; 2011; 1:345-65.
- Motta MEFA, Lins MGM e Silva GAP. Intolerância ou alergia à proteína do leite de vaca. In: Sarinho ESC, Alves JGB (Org.). *Alergia e Imunologia na Criança e no Adolescente*. 1ªed, Rio de Janeiro, IMIP, Medbook; 2013, 371-82.
- Nowak-Węgrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome and allergic proctocolitis. *Allergy Asthma Proc* 2015; 36(3):172-84.
- Pabst O, Mowat AM. Oral tolerance to food protein. *Mucosal Immunol* 2012; 5:232-9.
- Patel MM et al. Intussusception risk and health benefits of rotavirus vaccination in Mexico and Brazil. *N Eng J Med* 2011; 364:2283-92.
- Pozzo-Rubio T, de Palma G, Mujico JR, Olivares M, Marcos A, Acuña MD, et al. Influence of early environmental factors on lymphocyte subsets and gut microbiota in infants at risk of celiac disease; the PROFICEL study. *Nutr Hosp*. 2013; 28(2):464-73.
- Prescott S, Allen KJ. Food allergy: Riding the second wave of the allergy epidemic. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011 Mar; 22(2):155-60.
- Rota Council. Rotavirus: common, severe, devastating, preventable. The latest evidence & what's needed to stop illnesses and deaths. February 2016. Disponível em: <http://rotacouncil.org/resources/White-paper-FINAL-v2.pdf>. Acesso em 24/10/2016.
- Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: A practice parameter update-2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(5):1016-25.
- Sampson HA. Food allergy: Past, present and future *Allergol Int*. 2016 Oct; 65 (4): 363-9.
- Sarinho ECS, Chong-Neto HJ, Solé D, Antunes AA, Pastorino AC, Porto-Neto AC, et al. Anafilaxia, Guia Prático de Atualização. Departamento de Alergia, Sociedade Brasileira de Pediatria. 2016, out. N° 1. <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2012/12/Alergia-GuiaPratico-Anafilaxia-Final.pdf>. Acesso em 10/11/2016.
- Solé D, Amancio OMS, Jacob CMA, Cocco RR, Sarni ROS, Suano F, et al. Guia prático de diagnóstico e tratamento da Alergia às Proteínas do Leite de Vaca mediada pela imunoglobulina E. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2012;35(6):203-33.
- Vieira MC, Morais MB, Spolidoro JSVN, Toporovski MS, Cardoso AL, Araujo GTB, et al. A survey on clinical presentation and nutritional status of infants with suspected cow's Milk allergy. *BMC Pediatrics* 2010;10:25.
- Wang CM, Chen SC, Chen KT. Current status of rotavirus vaccines. *World J Pediatr*, 2015 Nov; 11(4):300-8.
- World Health Organization (WHO). Rotavirus vaccines WHO position paper – January 2013. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013; 88:49. Disponível em: <http://www.who.int/wer/2013/wer8805.pdf?ua=1>. Acesso em 24/10/2016.
- Yen C, Healy K, Tate JE, Parashar UD, Bines J, Neuzil K, et al. Rotavirus vaccination and intussusception - Science, surveillance, and safety: A review of evidence and recommendations for future research priorities in low and middle income countries. *Hum Vaccin Immunother*, 2016 oct; 12 (10): 2580-9.
- Zhang H, Wang H, Shepherd M, Wen K, Li G, Yang X, et al. Probiotics and virulent human rotavirus modulate the transplanted human gut microbiota in gnotobiotic pigs. *Gut Pathog*. 2014; 6:39.

Vacinação do adolescente



Ricardo Becker Feijó, MD, PhD
Professor Associado de Pediatria da
Faculdade de Medicina da UFRGS.
Chefe da Unidade de Adolescentes do Hospital
de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).
Presidente da Comissão de Ensino/
Especialização da SBlm.

A importância do adolescente na sociedade é um dos temas mais discutidos na atualidade. Por meio da inserção política, cultural, social e econômica, instituições internacionais como Unicef e OMS ressaltam a necessidade de os países estabelecerem diretrizes para a promoção da saúde dos jovens.

Por outro lado, a evidência científica do papel dos adolescentes na epidemiologia de doenças como *pertussis* (coqueluche), meningite meningocócica, influenza, entre outras, contribui para consolidar a imunização desta população como uma prioridade em saúde pública.

Desta forma, o calendário de vacinação do adolescente adquiriu relevância e, conseqüentemente, o estudo das peculiaridades dos jovens frente às vacinas. Reações de ansiedade pós-vacinação, taxas de prevalência e estado de portador sadio levam a comunidade científica a enfrentar o desafio de conhecer melhor as características desta população e estabelecer metas de incremento nas taxas de cobertura vacinal.

O comportamento do adolescente frente aos procedimentos médicos difere muito da aceitação e compreensão que crianças e mesmo adultos costumam apresentar. Para que o jovem possa não apenas aderir como também divulgar a proposta, é fundamental que o entendimento seja feito por meio de uma comunicação direta e verdadeiramente esclarecedora. Portanto, assim como reações de ansiedade – geralmente ocasionadas por insegurança e falta de informação – podem interromper um esquema de vacinação (individual ou coletivamente), o sucesso na vacinação de adolescentes tem um efeito multiplicador em seu meio social.

Embora estejam aumentando gradativamente, as taxas de vacinação em adolescentes ainda são muito inferiores quando comparadas com as observadas na infância: enquanto os índices em crianças consolidam-se nas metas propostas, entre os jovens observa-se um incremento discreto e com oscilações, evidenciando influência de múltiplos fatores diretamente ligados ao comportamento.

Comparativamente a outros países, o Brasil apresenta taxas de vacinação em adolescentes superiores à média internacional, embora permaneça abaixo das metas estabelecidas. Conforme análise do Programa Nacional de

Imunizações (PNI), entre 1982-2012, jovens entre 11-14 anos apresentaram índices acima de 90% de proteção contra a hepatite B (três doses aplicadas), enquanto o grupo etário de 15-19 anos atingiu índices de 70%, mantendo taxas superiores para vacinas em esquema de dose única (reforços).

Nos EUA, enquanto vacinas de dose única (reforços) – como tríplice viral, dTPa e meningococo ACWY – atingem médias acima de 80%, as de três doses – como HPV – não ultrapassam a média de 45%, com decréscimo significativo entre apenas uma dose aplicada, duas doses e esquema completo. Em recente revisão sobre a vacinação de adolescentes norte-americanos, as principais recomendações publicadas pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) incluem a sensibilização de jovens e familiares para a importância da vacinação, o uso de co-administração em uma mesma visita e a ênfase em evitar oportunidades perdidas.

Considerando que nos primeiros anos da adolescência a resposta imunológica a vacinas é superior em relação a adolescentes em fases tardias, devemos enfatizar o aproveitamento das oportunidades que os jovens têm com serviços de saúde para promover a imunização: na medida em que aumenta a faixa etária, diminuem os índices de adesão, assim como as visitas médicas de rotina. Os melhores resultados são observados no grupo etário de 11-13 anos quando comparados ao de 14-17 anos de idade.

Embora a abordagem de proteção contra doenças imunopreveníveis ocorra sobretudo na população de jovens saudáveis, os portadores de doenças crônicas, em especial os imunocomprometidos, necessitam de atenção, com o objetivo de alcançar o esquema de vacinação o mais completo possível e de oferecer maior segurança ao indivíduo e a seus pares.

ORIENTAÇÕES PARA A VACINAÇÃO DO ADOLESCENTE

- Oferecer informações de forma objetiva, clara e em linguagem acessível.
- Apresentar uma atitude positiva e segura aos jovens e pais sobre a indicação de vacinação.
- Aproveitar toda oportunidade de contato com equipe de Saúde para promover, indicar e realizar a vacinação.
- Indicar a vacinação simultânea, de forma a diminuir o número de visitas e promover a melhor adesão.
- Reforçar a indicação e revisão do calendário vacinal no início da adolescência, especialmente entre 11-12 anos de idade.
- Informar que a vacinação pode ocorrer durante toda a adolescência e esclarecer sobre a possibilidade de atualizar o calendário vacinal em qualquer idade.
- Informar, questionar e ouvir todas as incertezas dos adolescentes sobre indicação e segurança das vacinas.
- Promover a participação dos jovens como formadores de opinião, seja de forma individual, familiar, escolar ou comunitária.

CALENDÁRIO DE VACINAÇÃO SBIm ADOLESCENTE

Recomendações da Sociedade Brasileira de Imunizações (SBIm) – 2017/2018

Para definir vacinas e esquemas de doses na adolescência, considerar o passado vacinal.

Vacinas	Esquemas e recomendações
Tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola)	É considerado protegido o adolescente que tenha recebido duas doses acima de 1 ano de idade, e com intervalo mínimo de um mês entre elas.
Hepatites A, B ou A e B	Hepatite A: duas doses, no esquema 0 - 6 meses.
	Hepatite B: três doses, esquema 0 - 1 - 6 meses.
	Hepatite A e B: para menores de 16 anos: duas doses aos 0 - 6 meses. A partir de 16 anos: três doses aos 0 - 1 - 6 meses.
HPV	<ul style="list-style-type: none"> Se não iniciado o esquema de vacinação aos 9 anos, a vacina HPV deve ser aplicada o mais precocemente possível. O esquema de vacinação para meninas e meninos é de três doses: 0 - 1 a 2 - 6 meses. O PNI adotou esquema de vacinação com duas doses (0 - 6 meses) para menores de 15 anos.
Tríplice bacteriana acelular do tipo adulto (difteria, tétano e coqueluche) – dTpa ou dTpa-VIP	<p>Com esquema de vacinação básico completo: dose de reforço, preferencialmente com dTpa, dez anos após a última.</p> <p>Com esquema de vacinação básico incompleto: uma dose de dTpa a qualquer momento e completar a vacinação básica com dT (dupla bacteriana do tipo adulto) de forma a totalizar três doses de vacina contendo o componente tetânico.</p>
Dupla adulto (difteria e tétano) – dT	Não vacinados e/ou histórico vacinal desconhecido: uma dose de dTpa e 2 doses de dT no esquema 0 - 2 - 4 a 8 meses.
Varicela (catapora)	<p>Para suscetíveis: duas doses.</p> <p>Para menores de 13 anos: intervalo de três meses.</p> <p>A partir de 13 anos: intervalo de um a dois meses.</p>
Influenza (gripe)	Dose única anual.
Meningocócica conjugada ACWY	<p>Para não vacinados na infância: duas doses com intervalo de cinco anos.</p> <p>Para vacinados na infância: reforço aos 11 anos ou cinco anos após o último reforço na infância.</p>
Meningocócica B	Dois doses com intervalo de um a dois meses.
Febre amarela	Uma dose para residentes ou viajantes para áreas com recomendação de vacinação (de acordo com classificação do MS). Pode ser recomendada também para atender a exigências sanitárias de determinadas viagens internacionais. Em ambos os casos, vacinar pelo menos dez dias antes da viagem.
Dengue	Três doses com intervalo de seis meses (0 - 6 - 12 meses).

03/05/2017 • Sempre que possível, preferir vacinas combinadas • Sempre que possível, considerar aplicações simultâneas na mesma visita • Qualquer dose não administrada na idade recomendada deve ser aplicada na visita subsequente • Eventos adversos significativos devem ser notificados às autoridades competentes • Algumas vacinas podem estar especialmente recomendadas para pacientes portadores de comorbidades ou em outra situação especial. Consulte os *Calendários de vacinação SBIm pacientes especiais*.

Os comentários devem ser consultados.

Para recomendações de vacinação para gestantes, ver Calendário de vacinação SBlm gestante.



Comentários	DISPONIBILIZAÇÃO DAS VACINAS	
	Gratuitas nas UBS*	Clínicas privadas de vacinação
<ul style="list-style-type: none"> Contraindicada para gestantes. O uso em imunodeprimidos deve ser avaliado pelo médico (consulte os <i>Calendários de vacinação SBlm pacientes especiais</i>). Até 12 anos de idade, considerar a aplicação de vacina combinada quádrupla viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela / SCRv). 	SIM, SCR (2 doses)	SIM, SCR e SCRv
<ul style="list-style-type: none"> Adolescentes não vacinados na infância para as hepatites A e B devem ser vacinados o mais precocemente possível para essas infecções. A vacina combinada para as hepatites A e B é uma opção e pode substituir a vacinação isolada para as hepatites A e B. Hepatite B – recomendada para gestantes. 	NÃO	SIM
	SIM	SIM
	NÃO	SIM
<ul style="list-style-type: none"> Duas vacinas estão disponíveis no Brasil: HPV4, licenciada para ambos os sexos; e HPV2, licenciada apenas para o sexo feminino. Vacina contraindicada em gestantes. 	SIM, HPV4 - 2 doses para meninas de 9 a 14 anos e meninos de 12 a 13 anos	SIM, HPV4 e HPV2
<ul style="list-style-type: none"> Atualizar dTpa independente de intervalo prévio com dT ou TT. O uso da vacina dTpa, em substituição à dT, para adolescentes, objetiva, além da proteção individual, a redução da transmissão da <i>Bordetella pertussis</i>, principalmente para suscetíveis com alto risco de complicações, como os lactentes. Considerar antecipar reforço com dTpa para cinco anos após a última dose de vacina contendo o componente <i>pertussis</i> para adolescentes contactantes de lactentes. Para indivíduos que pretendem viajar para países nos quais a poliomielite é endêmica recomenda-se a vacina dTpa combinada à pólio inativada (dTpa-VIP). A dTpa-VIP pode substituir a dTpa, inclusive em gestantes, ficando a critério médico o uso <i>off label</i> nesses casos. Para gestantes: ver <i>Calendário de vacinação SBlm gestante</i>. A vacina está recomendada mesmo para aqueles que tiveram coqueluche, já que a proteção conferida pela infecção não é permanente. 	SIM, dT para todos. dTpa para gestantes e puérperas até 45 dias após o parto	SIM, dTpa e dTpa-VIP
<ul style="list-style-type: none"> Contraindicada para gestantes. O uso em imunodeprimidos deve ser avaliado pelo médico (consulte os <i>Calendários de vacinação SBlm pacientes especiais</i>). Até 12 anos de idade, considerar a aplicação de vacina combinada quádrupla viral (SCRv). 	NÃO	SIM, varicela e SCRv
Desde que disponível, a vacina influenza 4V é preferível à vacina influenza 3V, por conferir maior cobertura das cepas circulantes. Na impossibilidade de uso da vacina 4V, utilizar a vacina 3V.	SIM, 3V para grupos de risco	SIM, 3V e 4V
Na indisponibilidade da vacina meningocócica conjugada ACWY, substituir pela vacina meningocócica C conjugada.	SIM, MenC de 12 a 13 anos	SIM
Não se conhece ainda a duração da proteção conferida e, conseqüentemente, a necessidade de dose(s) de reforço.	NÃO	SIM
<ul style="list-style-type: none"> Contraindicada para gestantes e adolescentes amamentando bebês menores de 6 meses de idade. O uso em imunodeprimidos deve ser avaliado pelo médico (consulte os <i>Calendários de vacinação SBlm pacientes especiais</i>). Para gestantes: ver <i>Calendário de vacinação SBlm gestante</i>. 	SIM	SIM
<ul style="list-style-type: none"> Contraindicada para imunodeprimidos, gestantes e adolescentes amamentando. Licenciada para pessoas entre 9 e 45 anos. 	NÃO	SIM

* UBS – Unidades Básicas de Saúde

Respondidas por:

Juarez Cunha, membro da Comissão
Técnica para Revisão dos Calendários
Vacinais e Consensos da SBIIm.

Pode-se vacinar o bebê que não ingeriu ovo previamente à vacinação para febre amarela ou o correto é orientar os pais a inserir este alimento na dieta antes de comparecer ao centro de saúde?

R.: Esse teste para saber se o bebê terá reação alérgica à proteína do ovo não é indicado, seja para a vacina febre amarela ou gripe. Ambas podem ser aplicadas em crianças que não tenham ingerido o alimento previamente.

Qual esquema de vacinação com a MenACWY devo adotar para criança de 8 meses imunizada com apenas uma dose da vacina MenC? O calendário da SBIIm preconiza aplicar MenACWY em duas doses entre 7 e 23 meses, com intervalo mínimo de dois meses, sendo a última dose obrigatoriamente após a criança completar 1 ano. Adota-se a ACWY ou se completa o esquema iniciado no posto de saúde?

R.: Nesta idade, basta fazer as duas doses da vacina ACWY. A primeira aos 8 meses de vida e a segunda com 1 ano de idade, o mais cedo possível. Como o componente C está presente na ACWY, a segunda dose deste imunobiológico representa o reforço da MenC, não sendo necessário completar o esquema iniciado no posto de saúde.

Gostaria de saber se a idade máxima para receber as vacinas hepatite A e tetraviral é de 4 anos 11 meses e 29 dias ou de 3 anos, 11 meses e 29 dias?

R.: A idade máxima de aplicação na rede pública para as vacinas hepatite A, tetraviral, MenC e pneumo 10 é de 4 anos, 11 meses e 29 dias.

Qual o intervalo necessário entre a aplicação das vacinas de vírus vivos atenuados e as de vírus inativados?

R.: A aplicação entre as vacinas inativadas (virais ou bacterianas) e as virais atenuadas pode ser feita no mesmo dia ou com qualquer intervalo entre elas. Já as vacinas de vírus vivos atenuados podem ser aplicadas no mesmo dia ou com intervalo de 30 dias. Exceção para a imunização com a tríplice/tetraviral e da febre amarela, que não devem ser administradas no mesmo dia em menores de 2 anos. As inativadas (virais ou bacterianas) podem ser administradas no mesmo dia ou com qualquer intervalo entre elas.

Quando é necessário utilizar o esquema sequencial das vacinas pneumocócicas 13 e 23 de acordo com o calendário do idoso?

R.: As vacinas VPC13 e VPP23 são recomendadas de rotina em idosos a partir dos 50 e dos 60 anos, respectivamente. Porém, a aplicação pode ocorrer em pacientes mais novos que tenham risco para desen-

volver doença pneumocócica, como imunodeprimidos, diabéticos, pneumopatas, cardiopatas, entre outros. Quanto ao esquema para o idoso, ele deve ser iniciado pela VPC13. De seis a 12 meses depois, se aplica a VPP23 (de preferência após 12 meses). Em pessoas que receberam previamente a VPP23, deve-se esperar um ano para a aplicação da VPC13. Atenção: nos imunodeprimidos, independentemente da idade, o intervalo é menor: de dois meses. A vacina VPP23, aplicada em maiores de 65 anos, segue o esquema de dose única. Já imunodeprimidos vacinados inicialmente antes dessa idade, devem ter a dosagem repetida no intervalo mínimo de cinco anos. Se a segunda dose ocorreu antes de se completar 65 anos, será necessária uma aplicação adicional e final, mantendo cinco anos entre elas (o máximo, neste caso, são três doses). Para pessoa imunocompetente que tenha indicação para a VPP23, como, por exemplo, diabético com 40 anos: aplica-se uma dose e somente mais uma dose de reforço aos 65 anos.

As farmácias também podem aplicar vacinas? Quais?

R.: O serviço de vacinação é regido pela Portaria Conjunta Anvisa/Funasa n. 01, de 02 de agosto de 2000, que você pode ler na íntegra em nosso site: <http://sbim.org.br/legislacao>. Ela exige que o serviço de imunização humana seja registrado no CRM e tenha médico responsável. Até o momento, não houve alteração dessa portaria que defina a vacinação em farmácias.

Gostaria de saber sobre a responsabilidade técnica em clínicas de vacinas. Há a necessidade de um médico se o estabelecimento fica em frente a um hospital? Neste contexto, qual a diferença entre a instituição pública e a privada?

R.: Os serviços de imunização privada devem respeitar a portaria conjunta Anvisa/Funasa que exige um médico responsável pelo estabelecimento, já que as vacinas necessitam de indicação, triagem e acompanhamento. Apesar de serem bastante seguras, algumas vacinas podem causar eventos adversos que exigem a avaliação médica. Nós sabemos que estas atividades podem ser realizadas por um enfermeiro com capacitação, entretanto é necessário que a clínica se responsabilize pelos produtos administrados. Nas unidades públicas não é diferente. Todas elas dispõem de médicos e, muitas vezes, da própria vigilância epidemiológica. Em casos de situações especiais e eventos adversos, esses profissionais são acionados. Dessa forma, a presença de um responsável médico não só é uma exigência legal como também uma segurança para o serviço de saúde e para o paciente.

Respondida por:

Isabella Ballalai, presidente da SBIm.

Respondida por:

Mayra Martho M. de Oliveira, enfermeira, mestre em Tecnologia de Imunobiológicos por Bio-Manguinhos/Fiocruz, coordenadora de Farmacovigilância do Instituto Butantan, diretora da SBIm.

Methotrexate reduces vaccine-specific immunoglobulin levels but not numbers of circulating antibody-producing B cells in rheumatoid arthritis after vaccination with a conjugate pneumococcal vaccine

Por Jacy Andrade
Infectologista, membro da Comissão Técnica
para Revisão dos Calendários Vacinais e
Consensos da SBlm.

Referência:
Kapetanovic MC, Nagel J, Nordström
I, Saxne T, Geborek P, Rudin A. Vaccine
35(2017): 903-8.

Baixas doses de metotrexato (MTX) – ≤ 25 mg/semana – têm mais efeito anti-inflamatório do que propriedade antiproliferativa. Elas têm sido utilizadas para o tratamento de diversas enfermidades crônicas, como doenças reumáticas, psoríase ou doença inflamatória intestinal.

MTX é a âncora das drogas antirreumáticas modificadoras de doença (DMARD) na artrite reumatoide (AR). Contudo, os mecanismos que levam a esse resultado ainda não foram esclarecidos: eles parecem estar relacionados à supressão da função de células B, que têm papel importante na patogênese da AR devido a uma variedade de produção de autoanticorpos. A terapia supressora dessas células B tem sido eficaz no tratamento da artrite reumatoide.

O objetivo do estudo foi avaliar se o efeito do MTX na diminuição dos níveis de anticorpos específicos à vacina pneumocócica conjugada 13-valente estava associado à reduzida ativação de células B. Entre dezembro de 2012 e setembro 2013, 20 pacientes com diagnóstico de AR foram avaliados no Hospital Universitário de Skane, na Suécia.

Dez pacientes foram tratados com MTX em dose estável sem outra DMARD, e dez pacientes com AR, sem qualquer DMARD. Nenhum dos selecionados usava corticoide ou era fumante, para evitar efeitos imunológicos dessas duas variáveis. Ninguém tinha recebido previamente vacina para pneumococo.

Seis dias após a vacinação, foram enumerados plasmablastos circulantes produtores de IgG e IgA total, tanto quanto IgG e IgA específicos para dois sorotipos capsulares de pneumococo, 6B e 23F. Os níveis de IgG para esses sorotipos foram determinados por meio da técnica de Elisa, padronizada pela OMS, antes e quatro a seis semanas após a vacinação.

A resposta positiva foi considerada quando houve aumento maior ou igual a duas vezes nos títulos de anticorpos em relação aos títulos

pré-vacinação. A funcionalidade dos anticorpos específicos para sorotipo 23F foi avaliada usando o ensaio de opsonofagocitose (OPA) em quatro pacientes com AR usando MTX e em quatro sem utilização de DMARD.

Os pacientes com AR sem uso de MTX tiveram maiores níveis de anticorpos para os sorotipos de pneumococo avaliados, se comparados com os do grupo em uso dessa substância, apesar de ambos não terem sido vacinados previamente. Esse fato pode refletir o efeito do metotrexato nos anticorpos adquiridos após infecções naturais pelo pneumococo. Uma aumentada capacidade para opsonizar foi encontrada em um de quatro pacientes com AR em uso de MTX e em três de quatro sem uso de DMARD. Contudo, o número de plasmablastos total e os produtores de IgG e IgA específicos para a vacina não foram diferentes entre os pacientes com ou sem metotrexato.

Este estudo mostra o impacto do tratamento com MTX na AR em relação à função de células B. A literatura tem mostrado diminuição da produção de anticorpos específicos para Influenza em espondilopatias e AR. Isto confirma o impacto negativo do metotrexato na resposta de anticorpos T-dependentes.

A supressão de células B e T pelo MTX pode ser devido à inibição dos passos dependentes de ácido fólico na síntese de purinas e pirimidinas, o que resulta em menor produção de uma variedade de citocinas importantes na estimulação de células T que, por sua vez, estimulam células B. A vacina conjugada de pneumococo, visto pelo sistema imune como antígeno proteico, suscita uma resposta de anticorpo T-dependente.

Após a vacinação, as células B imaturas da medula óssea se diferenciam em células plasmáticas – de curta duração ou de longa duração – e em células de memória em resposta ao antígeno polissacarídeo conjugado, que é associada ao estímulo proteico. No centro germinativo dos linfonodos e baço, as células T-helper ativadas pelo antígeno específico sinalizam para as células B que passam a ter proliferação clonal e diferenciação em plasmablastos, os quais secretam anticorpos específicos e saem dos linfonodos para a circulação. Neste estudo, o número de plasmablastos no sangue periférico, seis dias após imunização com a vacina pneumocócica conjugada, não foi diferente entre os grupos de pacientes com AR tratados com MTX ou sem DMARD.

Os autores concluem que o tratamento com MTX é associado com níveis diminuídos de anticorpos específicos à vacina e da funcionalidade desses anticorpos, mas não no número de células B produtoras desses anticorpos, em pacientes com AR. Como não há redução de plasmablastos, esse efeito provavelmente se deve à ativação reduzida de células B nos tecidos linfoides.

2017

MAIO

05

CONTROVÉRSIAS EM IMUNIZAÇÕES

Brasília – DF

Informações: sbim.org.br

08

INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON FUNGAL STRESS (ISFUS)

Goiás – GO

Informações: isfus.wordpress.com

16 A 20

XVIII CONGRESSO PAN-AMERICANO DE INFECTOLOGIA

Cidade do Panamá – Panamá

Informações: apipanama2017.com

16 A 20

6TH WORLD CONGRESS ON LEISHMANIASIS (WORLDLEISH-6)

Toledo – Espanha

Informações: worldleish2017.org

23 A 27

35TH ANNUAL MEETING OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR PAEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES (ESPID)

Madri – Espanha

Informações: espid2017.kenes.com

JUNHO

22 A 24

14° SIMPÓSIO BRASILEIRO DE VACINAS – SBP

Florianópolis – SC

Informações: www.sbp.com.br/agenda/congressos/14-simposio-brasileiro-de-vacinas

AGOSTO

9 A 12

XIX JORNADA NACIONAL DE IMUNIZAÇÕES SBIm

São Paulo – SP

Informações: jornadasbim.org.br

SETEMBRO

12

XX CONGRESSO BRASILEIRO DE INFECTOLOGIA

Rio de Janeiro – RJ

Informações: infecto2017.com.br

OUTUBRO

06

ENCONTRO DE IMUNIZAÇÕES DO ADOLESCENTE

Curitiba – PR

Informações: sbim.org.br

07

ENCONTRO DE IMUNIZAÇÕES DO ADULTO E DO IDOSO

Curitiba – PR

Informações: sbim.org.br

08 A 11

EUROGIN 2017 INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY CONGRESS

Amsterdã – Holanda

Informações: eurogin.com

10 A 14

38° CONGRESSO BRASILEIRO DE PEDIATRIA

Fortaleza – CE

Informações: www.sbp.com.br

NOVEMBRO

8 A 11

XVII CONGRESSO LATINOAMERICANO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA/SIPE 2017

Cancun – México

Informações: sipe.org

É com muito orgulho que a Tecnocold apresenta sua mais nova conquista:



Esse símbolo é a representação do trabalho desenvolvido há anos em conformidade com as Boas Práticas de Distribuição e Armazenagem dispostas na Legislação em vigor, que permite ao distribuidor evidenciar o cumprimento aos requisitos de normas e regulamentos técnicos pertinentes e aplicáveis.

Tal Certificação propicia ao cliente obter informação imparcial sobre o comprometimento do distribuidor com a qualidade de seus procedimentos e serviços.

Permite ao fornecedor e demais parceiros certificarem-se de que os produtos terão suas características originais preservadas e que os processos serão mantidos conforme a sistemática qualificada.

O CBPD&A (Certificado de Boas Práticas de Distribuição & Armazenagem) garante:

- Conformidade normativa de cumprimento às Legislações Federal, Estadual e Municipal;
- Conformidade documental de Manuais, Procedimentos, Instruções e Formulários;
- Conformidade estrutural de um ambiente adequado, limpo, organizado, equipado, monitorado, controlado e qualificado;
- Conformidade processual de uma rotina padronizada e definida, de acordo com as características dos produtos. Capaz de administrar suas particularidades, necessidades e possibilidades, assegurando a preservação de suas características;
- Conformidade técnica de uma equipe habilitada, treinada, preparada e dedicada ao manuseio e tratamento de produtos sujeitos a controle de temperatura.

Certificado publicado no Diário Oficial da União – Suplemento Nº 21, em 30/01/2017 - pág. 27, por meio da Resolução – RE nº 232, de 27/01/2017.



Central de atendimento
(11)3861-5144 / 3673-8999

www.tecnocold.com.br

DE 9 A 12 DE AGOSTO

Hotel Maksoud Plaza – São Paulo

Rua São Carlos do Pinhal, 424 – Bela Vista
CEP: 01333-000 – São Paulo – SP

**XIX JORNADA
NACIONAL DE
IMUNIZAÇÕES
SBIM 2017**

São Paulo – 9 a 12 de agosto



Imunização e
Sustentabilidade,
Caminho para
a Prevenção

**VENHA SE ATUALIZAR COM AS PRINCIPAIS REFERÊNCIAS EM IMUNIZAÇÃO
REUNIDAS NO MAIOR EVENTO BRASILEIRO SOBRE O TEMA**

www.jornadasbim.com.br

TEMAS LIVRES

Os interessados em apresentar temas livres (orais ou pôsteres) devem enviar os trabalhos à comissão científica até às **21h de 25 de junho**.

Não há limite de trabalhos por autor.

Áreas

1. Aspectos Éticos e Legais das Imunizações
2. Controle de Infecção e Vigilância Epidemiológica
3. Imunizações
4. Infecções Preveníveis por Imunizações

INSCRIÇÕES NA JORNADA

Categorias	Prazos		No local
	18/04 a 19/06	20/06 a 28/07	
Sócio SBIm	R\$ 300,00	R\$ 350,00	Apenas se houver vagas
Inscrição + filiação SBIm	R\$ 400,00	R\$ 460,00	
Não sócio - nível superior	R\$ 460,00	R\$ 520,00	
Não sócio - nível técnico *	R\$ 350,00	R\$ 400,00	
Não sócio - nível estudante *	R\$ 300,00	R\$ 350,00	

*Será necessário apresentar comprovante

